

T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
DOĞUM VE JİNEKOLOJİ (VET) ANABİLİM DALI



**POSTPARTUM SÜTÇÜ İNEKLERDE GnRH ve hCG
UYGULAMALARININ GEBELİK ORANI ÜZERİNE ETKİSİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ
Emre KARSAVURANOĞLU

Danışman

Prof. Dr. Mustafa Kemal SARIBAY

HATAY-2021

T.C.
HATAY MUSTAFA KEMALÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
DOĞUM VE JİNEKOLOJİ (VET) ANABİLİM DALI

POSTPARTUM SÜTÇÜ İNEKLERDE GnRH ve hCG
UYGULAMALARININ GEBELİK ORANI ÜZERİNE ETKİSİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ
Emre KARSAVURANOĞLU

Danışman
Prof. Dr. Mustafa Kemal SARIBAY

HATAY-2021

T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
DOĞUM VE JİNEKOLOJİ (VET) ANABİLİM DALI

**POSTPARTUM SÜTÇÜ İNEKLERDE GnRH ve hCG
UYGULAMALARININ GEBELİK ORANI ÜZERİNE ETKİSİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Emre KARSAVURANOĞLU

Bu tez aşağıda isimleri yazılı tez jürisi tarafından 02.09.2021 günü sözlü olarak yapılan tez savunma sınavında oybirliği ile kabul edilmiştir.

Tez Jürisi: Jüri başkanı: Prof. Dr. M. Osman ATLI
Üye: Prof. Dr. M. Kemal SARIBAY
Üye: Prof. Dr. Murat YÜKSEL

Bu tez, Enstitümüz Doğum ve Jinekoloji (Vet) Anabilim Dalında hazırlanmıştır.

Prof.Dr. İbrahim Halil ÇERÇİ
Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

Süt inekçiliğinde karlı bir yetiştiricilik için ineklerin doğumdan sonra en kısa sürede tekrar gebe kalması vazgeçilmez bir unsurdur. Sütçü işletmelerde genetik ve sürü yönetiminde önemli ilerlemelerle birlikte, yüksek süt verimi ve yoğun bakım-beslemeden kaynaklanan fizyolojik strese bağlı olarak reproduktif fizyolojide oluşan değişiklikler nedeniyle reproduktif verimliliğin sürekli olarak azaldığı görülmektedir.

Süt inekçiliğinde doğum-yeniden gebe kalma aralığının uzaması, bir inekten hayatı süresince alınacak buzağı sayısının düşmesine, gebelik başına tohumlama sayısının ve hayvanın gebe kalması için sarf edilen iş gücünün artmasına ve süt veriminde azalmalara yol açmaktadır. İnekler yeniden gebe kalıp doğum yapmadıkları sürece süt üretimleri giderek azalmakta ve ineğin yaşamı boyunca ürettiği toplam süt miktarı azalmaktadır.

İneklerde infertilitenin önemli bir bölümünün hormonal dengenin bozulmasından kaynaklanan ovulasyon gecikmesi, anovulasyon ve erken embriyonik ölümler olduğu ifade edilmektedir. Bu sorunları gidermek için farklı protokoller halinde gonadotropin salınım hormonu (GnRH) ve insan koriyonik gonadotropini (hCG) uygulamaları yapılmaktadır. Gonadotropin salınım hormonu, ovulasyonu uyarmak amacıyla, östrüsün başlangıcında, suni tohumlamadan 5-6 saat önce veya suni tohumlama sırasında kullanılabilir. İnsan koriyonik gonadotropini ise erken embriyonik dönemde korpus luteum (KL) oluşumunu destekleyerek progesteron düzeyini yükseltmede kullanılmaktadır. Sonuç olarak her iki hormonun da gebe kalma oranlarının artırılması amacıyla kullanılabileceği düşünülmektedir.

Sunulan çalışmanın planlanması ve yürütülmesi konusunda bilimsel destek ve yardımlarından dolayı danışman hocam Prof. Dr. Mustafa Kemal SARIBAY'a teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	II
ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR	III
İÇİNDEKİLER	IV
ÇİZELGELER DİZİNİ	V
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	VI
ÖZET	VII
ABSTRACT	VIII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Seksüel Siklus	3
2.1.1. Seksüel siklusunun hormonal mekanizması	3
2.1.2. Seksüel siklusun evreleri	4
2.2. Ovaryumlarda Siklik Aktivitenin Yeniden Başlaması	7
2.3. GnRH	9
2.4. hCG	11
3. GEREÇ ve YÖNTEM	14
3.1. Gereç	14
3.2. Yöntem	15
4. BULGULAR	16
5. TARTIŞMA	17
6. SONUÇ	26
7. KAYNAKLAR	27
ÖZGEÇMİŞ	33

Çizelgeler Dizini

	Sayfa No
Çizelge 3.1. Toplam karışım rasyonu (TMR) yem maddeleri (kg)	14
Çizelge 4.1. Elde edilen gebe kalma sayı ve oranları	16



Simgeler ve Kısaltmalar Dizini

DF: Dominant folikül

FSH: Folikül stimüle edici hormon

GnRH : Gonadotropin salınım hormonu

hCG: Human koriyonik gonadotropin

KL : Korpus luteum

LH : Luteinleştirici hormon

PGF2 α : Prostaglandin F2 alfa

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

ST: Suni tohumlama

TSH: Tiroid stimulan hormon

®: Tescilli marka

μ g: Mikrogram

ÖZET

Postpartum Sütçü İneklerde GnRH ve hCG Uygulamalarının Gebelik Oranı Üzerine Etkisi

Çalışma postpartum sütçü ineklerde, suni tohumlama anında tek başına GnRH ve suni tohumlama anında GnRH ile tohumlama sonrası 5. günde hCG'nin birlikte kullanımının gebelik oranları üzerine etkisinin belirlenmesi amacıyla düzenlendi. Çalışma; yaşları 3-6 arasında değişen, postpartum 70-120 günler arasında olan ve herhangi bir reproduktif probleme rastlanılmayan 120 baş Holstein ırkı inek üzerinde gerçekleştirildi. İneklerin östrüs göstermeleri için herhangi bir hormonal uygulama yapılmadı. Çalışma süresince östrüs belirtileri gösteren ineklerin ovaryum muayeneleri rektal yoldan 6-8 MHz linear problu real-time ultrason (Falco, Pie Medical, Netherlands) ile yapıldı. Hayvanlar rastgele 3 eşit gruba ayrıldı. I. gruba (n=40) suni tohumlama anında kas içi yoldan bir GnRH analogu olan buserelin asetat içeren Receptal® (0,004 mg Buserelin/ml, Intervet) 10 µg dozda kas içi yolla uygulandı. II. gruba (n=40) suni tohumlama anında kas içi yoldan 10 µg dozda buserelin asetat ve tohumlama sonrası 5. günde 1500 IU hCG (Pregnyl® 3x1500 IU, MSD) kas içi yoldan uygulandı. III. grup ise kontrol grubu olarak bırakıldı, suni tohumlama anında ve sonrasında herhangi bir uygulama yapılmadı.

İneklerin gebelik muayeneleri suni tohumlama sonrası 30. günde rektal yoldan ultrasonografik muayene ile yapıldı. Gebelik oranları grup I, II ve III'de sırasıyla % 80 (32/40), %80 (32/40), %57.5 (23/40) olarak belirlendi. Çalışmada gebe kalma oranı bakımından grup I ve II ile kontrol grubu arasında istatistiksel bir fark tespit edildi ($p<0.05$).

Sonuç olarak, postpartum sütçü ineklerde gebelik oranlarının artırılması amacıyla suni tohumlama anında tek başına GnRH ve suni tohumlama anında GnRH ile suni tohumlama sonrası 5. günde hCG'nin birlikte kullanımının ineklerde gebelik oranlarını artırdığı belirlendi. Fakat 5. günde yapılan hCG uygulamasının, yalnızca GnRH uygulamasına kıyasla gebelik oranlarını artırmadığı, bu nedenle ilave hCG uygulamasına gerek olmadığı kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler: İnek, postpartum, GnRH, hCG, gebelik oranı

ABSTRACT

The Effect of GnRH and hCG Applications on Pregnancy Rate in Postpartum Dairy Cows

The study was carried out to determine the effect of GnRH alone at the time of artificial insemination and GnRH at the time of artificial insemination and the combined use of hCG on the 5th day after insemination in postpartum dairy cows on pregnancy rates. The study was conducted on 120 Holstein cows which were aging between 3-6 years old, the cows were on 70-120 days postpartum and had no reproductive problems. No hormonal application was carried out for ensuring estrus in cows. The ovarian examinations in cows showing signs of estrus during the study were performed rectally with 6–8 MHz linear probe real-time ultrasound (Falco, Pie Medical, Netherlands). The animals were randomly equal assigned into three groups. A GnRH analogue, Receptal® (0.004 mg Buserelin/ml, Intervet) containing buserelin acetate was administered at the time of insemination at a dose of 10 µg to Group I (n=40) intramuscularly. Group II (n=40) was administered 10 µg buserelin acetate intramuscularly at the time of insemination and 1500 IU hCG (Pregnyl® 3x1500 IU, MSD) intramuscularly on the 5th day after insemination. Group III was assumed as the control group and no administration was made during or after insemination. The pregnancy diagnosis was carried out on 30th days after insemination by transrectal ultrasonography

Pregnancy rates were determined as 80% (32/40), 80% (32/40), 57.5% (23/40) in Groups I, II and III, respectively. Statistical difference was found between treatment groups and the control group in terms of pregnancy rates.

As a result, it was found that the use of GnRH alone at the time of artificial insemination and combined use of GnRH at the time of artificial insemination and hCG on the 5th day after artificial insemination increase the pregnancy rates in postpartum dairy cows. However, it was concluded that hCG administration on the 5th day did not increase pregnancy rates compared to GnRH administration alone, therefore additional hCG administration was not necessary.

Key Words: Cow, postpartum, GnRH, hCG, pregnancy rate

1. GİRİŞ

Süt inekçiliğinde en önemli hedeflerden bir tanesi, ineklerin doğumdan sonra optimal sürede tekrar gebe kalmalarını sağlamak ve dolayısıyla iki doğum arasındaki süreyi ekonomik sınırlar içinde tutmaktır. İneğin doğumdan sonra en kısa sürede tekrar gebe kalması, kârlılık için vazgeçilmez bir unsurdur. Doğum sonrası dönemi sağlıklı bir şekilde geçiren ineklerde doğum-yeniden gebe kalma aralığı ortalama 80-100 gündür. Süt inekçiliğinde kârlı bir yetiştiricilik için ineklerin düzenli olarak 12-13 ayda bir buzağılamaları gereklidir. Bu sürenin uzaması, yetiştiriciyi ekonomik olarak olumsuz etkiler (Joinudeen ve ark. 2000, De Vries 2006, Sheldon ve ark. 2006). Son yıllarda sütçü işletmelerde genetik ve sürü yönetiminde önemli ilerlemeler olmuştur. Ancak yüksek süt verimi ve yoğun bakım-beslemeden kaynaklanan fizyolojik strese bağlı olarak reproduktif fizyolojide oluşan değişiklikler nedeniyle fertilité olumsuz olarak etkilenmekte, buna bağlı olarak reproduktif verimliliğin sürekli olarak azaldığı görülmektedir (Lucy 2001, Thatcher ve ark. 2004).

Süt inekçiliğinde doğum-yeniden gebe kalma aralığının uzamasıyla birlikte yılda bir yavru elde edilememesi; süt veriminde azalmalara, gebelik başına tohumlama sayısının ve hayvanın gebe kalması için sarf edilen iş gücünün artmasına, ineklerin daha erken yaşta sürüden çıkartılmasına, bir inekten hayatı süresince alınacak buzağı sayısının düşmesine yol açmaktadır. Ayrıca gebe kalmayan hayvanların beslenmesi ve tedavi giderleri yönünden de işletmeye ek maliyet getirmekte ve bütün bunlar önemli boyutlarda ekonomik kayıplara neden olabilmektedir (Joinudeen ve ark. 2000, Semacan ve Aydın, 2008). Nitekim Gonzalez ve ark. (2004) gebelik başına tohumlama sayısının bir veya ikiden üçe çıkması, inek başına elde edilen yıllık ortalama kazancın 205 Dolar daha düşük olmasına neden olduğunu belirtmektedirler.

İneklerde ekonomik verimlilik, hayvanın doğum sonrası fizyolojik sınırlar içerisinde tekrar gebe kalması ile hayvanlardan alınan yıllık süt miktarı arasında doğrudan bir ilişki bulunmaktadır. Çünkü inekler yeniden gebe kalıp doğum yapmadıkları sürece süt üretimleri giderek azalmaktadır. Doğumlar arasındaki sürenin uzaması bir inneğin yaşamı boyunca ürettiği toplam süt miktarının azalmasına yol açmaktadır (Lyimo ve ark. 2000, Opsomer ve ark. 2000, McDougall ve Loeffler 2004).

İneklerde infertilitenin en yaygın nedenlerinin ovulasyon gecikmesi, anovulasyon ve erken embriyonik ölümler olduğu belirtilmektedir. İnfertilite olgularının da önemli bir bölümünün hormonal dengenin bozulmasından kaynaklandığı ifade edilmektedir (Taponen 2003). İnfertiliteyi gidermek için, farklı protokoller halinde yapılan gonadotropin salınım hormonu (GnRH) ve insan koriyonik gonodotropin (hCG) uygulamaları ile ovulasyonu sağlamak, ovulasyon gecikmesi ve anovulasyon bozukluklarının önüne geçmek, luteal yapıları daha erken uyararak progesteron düzeyinin daha önce yükselmesi elde edilerek erken embriyonik ölümlerin hormonal kaynaklı olanlarının bir kısmının önlenmesi hedeflenmektedir (Kimura ve ark. 1987, King 1991, Taponen 2003).

İneklerde GnRH, ovulasyonu uyarmak amacıyla, östrüsün başlangıcında, suni tohumlamadan 5-6 saat önce veya suni tohumlama sırasında kullanılabilir. Uygulama sonrasında, GnRH analoglarının, folikül stimüle edici hormon (FSH) sekresyon sıklığını ve konsantrasyonunu yükselterek pre veya post ovulatorik folliküller veya gelişen korpus luteumda (KL) teka-lutein veya granuloza-lutein farklılaşmasını arttırabildiği, gelişen KL'da küçük luteal hücrelerin büyük luteal hücrelere dönüştürebildiği, böylece progesteron sekresyonunda artış sağlandığı ve embriyonun yaşama şansının arttığı ifade edilmektedir (Mee ve ark. 1993, Taponen ve ark. 1999) Gonadotropin salınım hormonu uygulanmasını izleyen 30 dakika içerisinde luteinleştirici hormon (LH) salınımı uyarılmakta, devamında 2 saat içerisinde pik düzeyine ulaşmakta ve 4-5 saat bu seviyede kalmaktadır (Kimura ve ark. 1987, Alaçam 1994, Diskin ve ark. 2002).

Primer olarak LH etkili olan ve çok sınırlı FSH etkisi de bulunan hCG ise KL oluşumunu destekleyerek progesteron düzeyini yükseltmede kullanılmaktadır (Schmitt ve ark. 1996, Çolak ve ark. 2015). Tohumlamadan sonraki 5. günden sonra yapılan hCG enjeksiyonu ile çapı 10 mm'den küçük olan folliküllerin bile luteal doku oluşturabildikleri ve bu sayede endojen progesteron seviyesinin yükseldiği ifade edilmektedir (Sheffel ve ark. 1982, Çetin ve ark. 1999, Peters 2005, De Rensis ve ark. 2010). Östrus sonrası 5. günde hCG ile tedavi edilen ineklerde, 5. günden 13. güne kadar olan sürede plazma progesteron düzeyi yükselmekte ve embriyonun hayatta kalma şansı artmaktadır. Sonuç olarak gebe kalma oranlarının arttığı belirtilmektedir (Rajamahendran ve Sianangama, 1992, Santos ve ark. 2001).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Seksüel Siklus

İnekler poliöstrik hayvanlar olup pubertasa ulaştıktan sonra, mevsime bağlı olmaksızın gebe kalmadıkları sürece 21 ± 3 gün aralıklarla östrüs gösterirler. Siklus uzunluğunu; ırk, mevsim, ortamda boğanın olup olmaması, beslenme durumu, bakım şartları, süt verimi, laktasyon sayısı, özellikle siklustaki foliküler dalga sayısı gibi birçok faktör etkiler. İki folliküler dalganın geliştiği siklusların 19–20 gün, üç folliküler dalganın geliştiği siklusların 21–22 gün, dört folliküler dalgalı siklusların ise 23 gün sürdüğü bildirilmektedir (Sirois ve Fortune 1988, Arthur ve ark. 1989, Alaçam 1997, Kalkan ve Öcal 2012).

2.1.1. Seksüel siklusunun hormonal mekanizması

Östrüs siklusu; hipotalamus, hipofiz ovaryum ve uterus tarafından salınan hormonlarca kontrol edilir. Östrüs siklusunun başlamasında en önemli rolü hipotalamustan salınan GnRH oynamaktadır. Hipotalamustan 30-120 dakika aralıklarla salınan GnRH, hipofiz portal sistemine verilerek, adenohipofizden FSH ve LH sentez ve salınımını uyarır. Folikül stimüle edici hormon ovaryumlarda foliküler gelişmeyi başlatır. Foliküler gelişim, dalgalar halinde gözlenir. Her dalgada gelişen birçok folikülden sadece biri dominant hale geçer. Çok sayıda birincil folikül gelişerek daha az sayıda ikincil, üçüncül ve daha sonra da bir tanesi dominant folikül (DF) olarak seçilerek büyümesine devam eder ve eğer bu son foliküler dalga ise sonuçta graaf folikülü haline gelir (Arthur ve ark. 1989, Noakes ve ark. 2001, Kalkan ve Öcal 2012).

Foliküler gelişmeye paralel olarak folikül duvarını oluşturan teka interna ve granuloza hücreleri östrojen salgılar. Östrojen aynı zamanda follikül üzerinde LH reseptör sayısını arttırır. Östrojenin kandaki miktarının artmasıyla hayvanda bazı fiziksel ve pisişik değişimler oluşur. Östrojen en üst seviyeye ulaşınca, olumlu başa tepki suretiyle LH salınımını uyarırken inhibin aracılığıyla hipofiz ön lobunu olumsuz geri tepki ile uyarır ve FSH salınımını baskılar. LH dalgasıyla östrüs belirtileri aynı zamana denk gelmektedir Böylece LH'nın etkisiyle oositin son olgunlaşması ve ovulasyon gerçekleşir. Ovulasyon,

LH pikinden 24-30 saat sonra meydana gelmektedir (Arthur ve ark. 1989, Kalkan ve Horoz 1997, Noakes ve ark. 2001, Kalkan ve Öcal 2012).

Ovulasyon sonrası kanda östrojen seviyesi düşer. Bu dönemde ovule olmuş folikülün yerinde LH etkisiyle korpus hemorajikum oluşur. Korpus hemorajikum siklusun 3-4. günlerinde KL halini alır ve ardından progesteron sentezlemeye başlar (Stevenson 1997, Kalkan ve Öcal 2012). Siklusun 16-18. günlerinde uterusu canlı bir embriyo yoksa, uterus endometriyumdan prostaglandin F₂ alfa (PGF_{2α}) sentezlenerek, KL'nin regresyonuna sebep olur ve progesteron salgısını azaltır. Luteolizis ilerlerken yeni bir preovulator folikül gelişir ve siklus yeniden başlar. Eğer gebelik olursa PGF_{2α} sekresyonu engellenir ve progesteron miktarı gebeliği sürdürecektir düzeyde kalır (Peters ve Ball 1994, Binelli ve ark. 2001, Hopkins 2003).

2.1.2. Seksüel siklusun evreleri

İneklerde seksüel siklus 4 evrede incelenmektedir. Bu evreler proöstrüs, östrüs, metöstrüs, diöstrüs olarak adlandırılmaktadır. Proöstrüs ve östrüs; foliküler evre, östrojenik evre veya proliferatif evredir. Metöstrüs ve diöstrüs ise luteal evre, progesteratif evre veya sekretorik evre olarak bilinir (Taponen 2003, Kalkan ve Öcal 2012).

Proöstrüs, siklusun östrüsten hemen önceki evresidir, 18-21. günleri arasındadır ve 3-4 gün sürmektedir. Bu evrede KL'nin regere olması nedeniyle progesteronun hipotalamus üzerine yaptığı negatif feed-back etkisi ortadan kalkar ve GnRH yeniden salgılanmaya başlar. Gonadotropin salınım hormonunun etkisi ile hipofiz ön lobundan FSH ve LH salgılanır. Hipofiz ön lobundan salgılanan FSH'nın etkisiyle hızlı bir follikulogenezis gözlenir. FSH'nın en belirgin ve en sürekli pikleri 17. ve 18. günlerde görülmektedir. Follikülün büyümesi ile paralel olarak, 2-7 pg/ml olan östradiolün plazma seviyeleri artarak östrüsten 2-3 gün önce hafif bir dalgalanma yapar (Roberts 1991, Prevendiville ve ark. 1996, Fike ve ark. 1997). Gelişen foliküllerden salgılanan östrojenlerin etkisiyle ineklerde bir takım davranış değişiklikleri meydana gelmeye başlar. Bu davranış değişikliklerinden en belirginini ineğin diğer inekler üzerine atlama eğiliminde olmasıdır. Ancak proöstrüsteki inek kendi üzerine atlayan ineklerin altında durmaz ve çiftleşmeyi kabul etmez. Uterus büyümüş, konjesyone ve ödemlidir. Cervix'in portio vaginalis'i gevşek ve hiperemiktir. Vulvada hafif ödem ve vaginal mukozada hiperemi vardır.

Ovaryumlar üzerindeki folliküler gelişme rektal palpasyon, ultrasonografik ve endokrinolojik muayenelerle tespit edilebilir (McDonald ve Pineda 1989, Çoyan 1994, Kalkan ve Horoz 1999).

Proöstrus döneminde artan FSH ve LH'ya bağlı olarak folikülogenezis ve FSH'nın etkisi ile follikül preovulatorik graaf follikülüne dönüşür ve LH salınımları sıklaşır. Korpus luteumun regresyonu yüksek frekans ve düşük seviye (1.3 ng/ml) ile karakterize edilen pulzatil bir salınım düzeni halinde LH'nın plazma konsantrasyonlarının artması ile sonuçlanır. Luteinleştirici hormon östrüsten önce kademeli olarak 4-5 ng/ml düzeyine yükselir ve östrüsün erken dönemlerinde çok yüksek (11-15 ng/ml) bir pik yapar (Roberts 1991, Adams ve ark. 2008).

Östrüs, çiftleşmenin gerçekleştiği dönemdir. Östrüsteki hayvanlarda feromon olarak adlandırılan ve anal bölgedeki ter bezleri tarafından salgılanan kimyasal maddeler vücut sıvılarına (cervical mukus, idrar, süt ve kan) karışarak aynı türdeki diğer hayvanlar tarafından tanınmasına ve bu hayvanlarda östrüs semptomlarının uyarılmasına neden olmaktadır (Çoyan 1994). Östrüsün süresi 12-30 saattir. Östrüsteki ineklerin davranışlarında ve dış görünüşlerinde belirgin değişiklikler gözlenir. Proöstrüsteki belirtiler çok daha belirgin olarak gözlenir. Ovaryumların muayenesinde (rektal palpasyon veya ultrason ile); regrese olmuş KL ve graaf follikülü tespit edilir. Uterus konjesyone ve ödemlidir. Ovaryum üzerinde; 1.5-2.5 cm çapında graaf follikülü ve regrese olmuş KL bulunmaktadır. Graaf follikülü östrüsün başlangıcında elastik bir fluktuasyon gösterirken, ovulasyon öncesi yumuşak bir fluktuasyon göstermektedir (Arthur ve ark 1989, Çoyan 1994, Kalkan ve Horoz 1999).

Östrüsteki bir inek diğer inekleri koklamak ve yalamak suretiyle östrüste olup olmadıklarını araştırır. Östrüsteki bir ineğin kokuyla ilgi çekmesi veya bir koklamayı kabul etmesi söz konusudur. Ayrıca dilin kıvrılması gözlenir. Östrüsteki inekler sürüden ayrı dururlar ve birden fazla inek östrüste ise grup oluşturmaya eğilimlidirler. Huzursuzdurlar, ses karakteri değişmiştir ve daha çok böğürür. Merada ise yalnız otlamayı tercih eder. Sağım zamanında, sağım salonundan ilk önce çıkar (Fraser ve Broom 1990, Hatrigan 1995, Noakes 1997, O'Connor ve ark. 1997). Östrüste; östrojen etkisiyle uterusu kan akımı artmaktadır ve endometrium ödematöz bir hale gelmektedir. Vaskularizasyon belirgindir, fizyolojik kontraksiyonlar vardır, uterus tonusu artmıştır. Tonus östrüsten bir gün önce olmakla birlikte östrüs günü maksimum seviyededir (Arthur ve ark 1989, Çoyan

1994 Jainudeen ve ark. 2000). Ovidukt'ta kontraksiyonlar oluşur, ovidukt sıvısının sekresyon miktarı artar, epiteller olgunlaşır ve silialar aktiftir. Tohumlamalardan önce rektal palpasyonda uterus tonusunun alınması iyi bir gösterge olarak kabul edilmektedir. Buna ek olarak, östrojenin etkisiyle cervix dilate olmakta ve cervical mucus spermatozoonların rahatça geçebileceği şekilde incelmektedir (Roberts 1991, Jainudeen ve ark. 2000).

Östrüsün dış belirtileri öncesinde progesteron etkisi olan ve $\text{PGF}_{2\alpha}$ 'nın tesiriyle progesteron seviyesinin azaldığı (<1 ng/ml) ineklerde daha belirgin olarak gözlenir. Gelişen folliküldeki östrojen düzeyi maksimum düzeye ulaştığı zaman östrüs indüklenmektedir. Östrojen düzeyi, östrüs belirtilerinin başlamasından hemen önce aniden artar ve ovulasyona yakın zamanda bazal seviyeye iner. Östrüs davranışlarının en belirgin olduğu dönemde ise 7.76 ± 2.39 pg/ml'lik en yüksek düzeye çıkmakta ve LH salınımını uyarmaktadır. Ovulatör LH dalgasıyla östrüs belirtileri aynı zamana denk gelmektedir. Östrojenin pik yapması LH salınımını tetiklemekte ve LH pikine neden olarak 24 saat içerisinde ovulasyonun gerçekleşmesini sağlamaktadır (Arthur ve ark 1989, Roberts 1991, O'Connor ve ark. 1997). Diöstrüste 2-4 saatte bir olan LH salınım sıklığı bu dönemde artar ve saatte bir meydana gelmeye başlar. Östrüsten hemen önce plazma LH seviyesi 4-5 ng/ml civarında iken, östrüsün erken dönemlerinde ise çok yüksek (11-15 ng/ml) bir pik yapar. İnekte LH'nın preovulatör yükselişi östrüsün başlamasından yaklaşık 6.4 ± 3 saat sonra görülür ve 6-12 saat sürer (Roberts 1991, Roche ve ark. 1999, O'Rourke ve ark. 2000).

Metöstrüs ovulasyonun gerçekleştiği ve KL'nin şekillenmeye başladığı dönemdir ve 3-4 gün sürmektedir. Metöstrüs hayvanın çiftleşme isteğinin bitmesi ile ya da uterusun kontraksiyonlarının sona ermesi, vagina ve vulvadaki hipereminin kaybolması ve servikal kanalın kapanması gibi semptomlar ile başlar. Bu dönemde inekler boğanın aşmasına izin vermez (Roberts 1991, Çoyan 1994, Alaçam 1997, Kalkan ve Horoz 1999).

Bu dönemde ineklerde, metöstrüs kanaması olarak adlandırılan ve ovulasyondan sonra östrojenin aniden düşmesi sonucu endometriumda peteşiyel kanamalar meydana gelebilmektedir. Östrüs evresinde, östrojen hormonunun etkisiyle uterus hiperemi oluşur ve hiperemi ile birlikte kılcal damarlardan diapedez yoluyla dışarı sızan kan uterus lümeninde toplanır ve metöstrüs evresinde çara ile karışık dışarı atılır. Metöstrüs kanaması olarak adlandırılan bu kanama genellikle östrüs bittikten 2-3 gün sonra görülmektedir.

Metöstrüs kanamasının fertilité ile ilgisi yoktur. Tohumlamaların zamanında yapılıp yapılmadığı ve özellikle suböstrüsteki hayvanların seksüel aktivitelerinin dışardan tanınabilen tek semptomu olması nedeniyle önemlidir (Roberts 1991, Alaçam 1997, Kalkan ve Horoz 1999, O'Rourke ve ark. 2000).

Ovulasyon bu dönemde LH pikinden 24-30 saat veya östrüsün bitiminden ortalama 12 saat sonra spontan olarak şekillenmektedir. Ovulasyondan sonra graaf folikülünün lumeni kanla dolar ve granüloza hücreleri LH'nın etkisi ile hızla gelişmeye, luteinleşmeye ve KL şekillenmeye başlar. Korpus luteum giderek artan miktarda progesteron salgılamaya başlar ve ovulasyondan sonraki 3-4. günlerde yaklaşık 1 ng/ml seviyesine ulaşır (Roberts 1991, Çoyan 1994, Alaçam 1997, Kalkan ve Horoz 1999).

Diöstrüs siklusun en uzun evresi olup ortalama 14-15 gün sürmektedir. Bu evrede ovaryumlarda olgun bir KL bulunmaktadır ve buradan salgılanan progesteron endometriumda kalınlaşma, endometriyal bezlerin hipertrofisi ve sekresyonuna neden olur. Diöstrüs süresince progesteron düzeyi 2 ng/ml'den yüksektir. Korpus luteum tarafından salgılanan progesteron, GnRH üzerine negatif feedback etki yaparak LH sekresyonunu baskılar. Ovaryum üzerindeki foliküller gelişmeye devam ederler ancak yüksek progesteron seviyesi ve düşük LH frekansı nedeniyle olgunlaşamadıklarından dolayı atreziye olurlar (Çoyan 1994, Alaçam 1997, Stevenson 1997, Kalkan ve Horoz 1999, O'Rourke ve ark. 2000). Diöstrüs süresince, FSH seviyesinde 2 veya 3 kez 1-2 gün süren artışlar gözlenir. Bu artışlar foliküler dalgaların başlamasını sağlar, 2 veya 3 DF şekillenir (O'Rourke ve ark. 2000, Adams ve ark. 2008).

Gebelik şekillenmemişse, diöstrüsün sonuna doğru gelişmekte olan folikülden salgılanan östrojen, PGF_{2α} salgısını stimüle eder. Uterus endometriumundan salgılanan PGF_{2α} önce uterus venlerine oradan da arterlerine geçerek KL'nin regrese olmasını sağlamaktadır. Korpus luteumun regrese olmaya başlaması ile yeni bir graaf folikülünün oluşmasının yolu açılmaktadır (Çoyan 1994, Alaçam 1997, Kalkan ve Horoz 1999).

2.2. Ovaryumlarda Siklik Aktivitenin Yeniden Başlaması

Postpartum anöstrüs süresinin uzaması, doğum-ilk östrüs, doğum-ilk tohumlama ve doğum-yeniden gebe kalma aralığının uzamasına ve dolayısıyla önemli ekonomik kayıplara neden olmaktadır (Wals ve ark. 2011, Okur ve Polat 2019). Postpartum anöstrüs

süresinin uzunluğunun birçok çevresel ve patofizyolojik nedenlere bağlı olduğu belirtilmektedir. Bu faktörler arasında en başta gelenlerin beslenme, vücut kondüsyon skoru, emzirme, doğum anındaki problemler, yetiştirme ve yaş olduğu ifade edilmektedir (Peter ve ark. 2009).

İneklerde gebelik süresince, gebelik KL'si ve plasentadan salınan progesteron hormonunun devamlı olarak negatif geri tepkime ile adenohipofizden gonadotropik hormonların salınımını engellemesinden dolayı siklik aktivite gözlenmez. Doğumun şekillenmesiyle birlikte gebelik KL'sinin gerilemesi ve doğum sonrası östrojenin bazal seviyeye düşmesi sonucu ovaryumlar gonadotropik etkiye açık hale gelirler. Ancak bu dönemde, hipofiz ön lobu GnRH'a duyarsız olduğundan ilk etapta ovaryumda foliküler gelişme gerçekleşmemektedir (Alaçam 2007).

İneklerde ovaryumlar, doğumdan sonra kısa bir dinlenme periyodunu takiben tekrar siklik faaliyetlerine başlamaktadırlar (Noakes 1997). Doğumdan sonra progesteron konsantrasyonu bazal seviyededir. Doğumdan kısa bir süre önce normal siklustakinin yaklaşık 100 katı daha fazla olan östrojen seviyesi ise doğum sonrası aniden normal östrüsteki değerden aşağıya düşer. Ayrıca foliküler aktivite erken başlamış olsa bile erken postpartum dönemde östrojen seviyesinde artış kaydedilmediği bildirilmektedir (Dinç 1987, Semacan 1993).

İneklerde ilk foliküler gelişmeler postpartum 4-10. günler arasında tespit edilebilmektedir. Postpartum 5 gün içinde hipofiz ön lobunun GnRH'ya duyarlı olmaya başlaması ile FSH salınmaya başlar ve ovaryumlarda folliküler gelişmeyi başlatır. Tespit edilen bu DF ovulasyon için gerekli büyüklüğün yarısına ulaşabilmekte ve sonuç olarak foliküller atreziye uğramaktadır. Postpartum ilk siklusun başlamasında plazma FSH konsantrasyonunun önemli bir etkisi yoktur ve ineklerin kondisyonları, enerji dengesi veya süt verim durumları ne olursa olsun 5-20. günler arasında FSH sekresyonu yeniden başlamaktadır (Arthur ve ark. 1992, Semacan 1993, Alaçam, 2007).

Postpartum ilk ovulasyon genelde östrüs belirtileri görülmeden 13-26. günlerde (ortalama 21 gün) gerçekleşmektedir. Bu sürenin 15-45 gün arasında değişebileceği de belirtilmektedir. İlk ovulasyonda suböstrüs insidansının %40-70 arasında olduğu ifade edilmektedir (Arthur ve ark. 1992, Noakes 1997, Hafez ve ark. 2000, Alaçam 2007). İlk ovulasyonların genellikle herhangi bir östrüs belirtisi olmadan şekillenmesinin nedeni, hayvanın ovulasyon öncesi dönemde herhangi bir progestatif döneme sahip olmamasıdır.

İlk ovulasyon sonrası şekillenen KL'ler kısa ömürlü olmaktadır, hacimleri izleyen siklustakilerden küçüktür. İlk siklusun uzunluğu 3-4 gün daha kısadır ve ortalama 16-17 gün civarında olmaktadır. Bu sürenin normalden kısa olmasının luteotropik desteğin olmaması, luteal dokunun luteotropini tanımaması ve uterusu bulan bakterilerin uyardığı PGF_{2α} salgısından kaynaklanabileceği ifade edilmektedir. Klinik olarak gözlenebilen ilk östrüsün görülme zamanının postpartum 30-85. günler arasında değiştiği ve 40-50. günlerde gözlenme olasılığının daha yüksek olduğu belirtilmektedir (Arthur ve ark. 1989, Arthur ve ark. 1992, Noakes 1997, Joinudeen ve Hafez 2000, Gürbulak ve Bademkiran 2012). Ayrıca vücut kondisyonu iyi olan sütçü ineklerin %78-80'inde ilk DF'nin ovule olduğu, yetersiz beslemeye maruz kalan ve vücut kondisyonu kötü olan ineklerde ise ilk DF'nin genellikle kiste dönüştüğü bildirilmektedir (De Rensis ve ark. 1999, Roche 2006).

2.3. GnRH

Gonadotropin salınım hormonu, hipotalamusta arkuatik nukleustan sentezlenen ve aksonlar yoluyla eminentia medialis taşıyarak burada depo edilen dekaeptid yapıda bir hormondur (Taponen ve ark. 1999, Peters 2005). Gonadotropin salınım hormonu, sinirsel uyarımlar ile 20-120 dakika arasında değişen sürelerde hipotalamus-hipofiz arasındaki portal dolaşıma nabızsal veya episodik tarzda salınarak etki bölgesi olan adenohipofize ulaşır. Adenohipofizde gonadotrop hücrelerin reseptörüne bağlanarak bu hücrelerden FSH ve LH'nin sentez ve salınımını başlatır (Mee ve ark. 1993, Twagiramungu ve ark 1995, Mori ve ark. 1996, D'Occhio ve ark 2000). Hipofizde bulunan gonadotrop hücrelerdeki reseptörlere bağlanan GnRH daha sonra mikroagregasyon, internalizasyon ve ikinci mesajcının aktivasyonu yoluyla ovaryum siklusunda, folikülogenez ve pek çok türde KL'nin düzenlenmesinde önemli rolü bulunan LH ile FSH'nin sentez ve salınımını uyarır (D'Occhio ve ark. 2000, Gürler ve Fındık 2015). Her iki hormonun da sekresyon şekilleri farklı olmasına rağmen aynı hücrelerden üretilmektedir. Ayrıca LH'nin depolanma süresi daha uzundur ve miktarı daha fazladır (McNeilly ve ark. 2003).

İneklerde GnRH ve analogları, ovulasyon gecikmesi ve anovulasyon sorunlarının azaltmak amacıyla saha şartlarında yaygın olarak kullanılmaktadır (Taponen ve ark. 1999, Peters 2005). Bu amaçla GnRH tohumlama öncesi ve tohumlama ile birlikte olmak üzere

iki dönemde uygulanabilmektedir (Wolfenson ve ark. 1994, Amiridis ve ark. 2009). İneklerde östrüs süresi, ovulasyon, sperm ve oositin yaşama süresi göz önüne alındığında, GnRH'nin tohumlama sırasında veya 6 saat öncesinde yapılması önerilmektedir (Lucy ve ark. 1992, Taponen 2003). İneklerde tohumlama anında yapılan GnRH enjeksiyonları östrüs-ovulasyon arasındaki aralığın kısalmasını sağlamaktadır (Mee ve ark. 1990).

GnRH agonistlerinin, GnRH reseptörlerine daha yüksek bir afinitesi olduğu ve proteazlarca çabuk yıkımlanamadığından dolaşımdaki yarılanma ömrünün 5 saate kadar çıkabildiği belirtilmektedir (Thatcher ve ark. 1993, D'Occhio ve ark. 2000). Tek bir doz GnRH agonistinin hipofizden, hem yüksek seviyelerde gonadotropin salınımı hem de reseptör sayısını arttırabildiği (FSH reseptörlerinde 5 kat ve LH reseptörlerinde 10 kat) belirtilmektedir. GnRH agonistleri, enjeksiyonu izleyen 30 dakika içinde fizyolojik olarak hipofiz ön lobundan LH ve FSH salınımı uyarmaktadır. GnRH enjeksiyonu sonrası, LH salınımının ilk 15-30 dakika içinde maksimum düzeye ulaştığı ve 5 saat sonra bazal düzeylere indiği bildirilmektedir. Ayrıca 45 dakika sonra da FSH seviyesinin de yaklaşık üç kat artış gösterdiği belirtilmektedir (Bosu 1982, Padula 2005, Peters 2005, Gürler ve Fındık 2015). İneklerde, ovumun fertilize olma yeteneği 12 saat civarında devam etmektedir ve genital kanalda spermatozoitlerin kapasitasyon yeteneklerini kazanabilmeleri 4 saatte gerçekleşmektedir. Ayrıca ineklerde östrüs sürelerindeki değişkenlikler ve östrüs tespitindeki zorluklar da göz önünde tutulduğunda GnRH uygulamalarının önemi daha iyi anlaşılmaktadır (Hawk 1983, Kaim ve ark. 2003).

Eksojen GnRH uygulamalarını takiben ovulasyonun şekillenmesi, GnRH yapıldığı andaki DF'nin büyüklüğüne bağlıdır. Dominant folikülün, eksojen GnRH'a yanıt verebilmesi için yeterli sayıda GnRH reseptörlerini taşıması gerekmektedir. Dominant folikülün çapı 9-10 mm'ye ulaştığında follikül içi östradiol-17 β düzeyi artarak FSH salınımı baskılanmakta, LH reseptörleri artmakta ve follikül ovule olma yeteneğine sahip olmaktadır (Lucy ve ark. 1992, Taponen 2003). Bu nedenle DF eksojen GnRH uygulamalarına, östrojen düzeyinin en yüksek olduğu ovulasyon öncesi dönemde daha duyarlı olduğu belirtilmektedir. İlaveten İneklerin postpartum 60. güne kadar GnRH enjeksiyonlarına karşı duyarlılıklarının az olduğu ifade edilmektedir (Ryan ve ark. 1991).

Tohumlama anında GnRH analoglarının uygulanmasının bir diğer etkisi de gelişen KL'nin sekretorik kapasitesi üzerinde olmaktadır. Eksojen GnRH enjeksiyonu sonucu başlayan LH salınımının pre veya post ovulatorik foliküller veya gelişen KL'de teka-lutein

veya granüloza-lutein hücrelerinde farklılaşmaya yardımcı olduğu ve gelişen KL'de küçük luteal hücrelerin progesteron sentezinin %85'den fazlasından sorumlu olan büyük luteal hücrelere dönüşümünü sağladığı belirtilmektedir. Böylece progesteron sekresyonunda meydana gelen artışla gebeliğin devamı desteklenmektedir (Mee ve ark. 1993).

İneklerde GnRH analogları, moleküler ağırlığının düşük olması, yinelenen enjeksiyonlarının antihormon ve anafilaksi oluşturmaması ve periferik dolaşıma hemen hiç geçemediğinden rezidülerine süt ve ette rastlanmaması gibi avantajları olması nedeniyle reproduksiyonda yaygın olarak kullanılmaktadır (Elmore 1989). Veteriner sahada en sık kullanılan GnRH analogları; gonadorelin, buserelin, deslorelin, fertirelindir. GnRH analogları intramusküler, intravenöz, intranazal ve subkutan yolla uygulanmaktadır. En çok tercih edilen uygulama yolu kas içi enjeksiyondur. Sindirim kanalında gastrointestinal peptidazlar tarafından parçalanmalarından dolayı GnRH analogları oral olarak kullanılmamaktadır (Taponen ve ark. 1999; Taponen 2003, Peters 2005).

2.4. hCG

İnsan koriyonik gonadotropini, gebe kadınların plasentalarında bulunan koriyon kesesinin villuslarında bulunan sinsityotrofoblast hücrelerinden sentezlenen glikoprotein yapıda bir hormondur. Gebeliğin 7-10. haftaları arasında en yüksek seviyeye ulaşan hCG, 16. haftaya kadar gittikçe azalan bir seyir izlemektedir (Schmitt ve ark. 1996, Hafez ve ark. 2000, Shahmoradi 2010). İnsan koriyonik gonadotropininin moleküler ağırlığı 38 kDa olup diğer glikoprotein hormonlara göre daha uzun yarı ömre sahiptir. İnsan koriyonik gonadotropini, α ve β olmak üzere iki alt üniteden oluşmaktadır. Diğer glikoprotein hormonlar olan LH, FSH ve tiroid stimulan hormon (TSH) ile aynı α alt birime sahip olan hCG'nin β alt ünitesi ise spesifiktir (Hafez ve ark. 2000, Cole 2009). Gebe kadınlarda hCG'nin en önemli fonksiyonu erken gebelikte progesteron sentezi için KL'nin fonksiyonlarının sürdürülmesidir (Kocaoğlu 2009). hCG'nin β -alt biriminin, KL tarafından progesteron üretimini uyarmak için spesifik olarak LH reseptörleri ile etkileşime girerek gebeliğin devamı sağladığı ifade edilmektedir (Birken ve ark. 1996, Cole 1997, Hafez ve ark. 2000). Bundan dolayı hCG'nin KL'nin fonksiyonlarının azaldığı gebeliğin 8-10. haftalarında en yüksek seviyeye yükseldiği belirtilmektedir (Kocaoğlu 2009).

İnsan koriyonik gonadotropin kimyasal yapısı bakımından LH'dan farklı olmasına rağmen birincil etki olarak LH ile, düşük oranda da FSH ile benzer etkiler göstermektedir. Ovaryumlarda bulunan foliküllerin gelişmesine, ovulasyonun oluşmasına katkıda bulunur. Ovulasyon sonrasında ovaryumların üzerinde oluşmaya başlayan, periyodik korpus luteumların gebelik korpus luteumuna dönüşmesini sağlayan hCG, gebelik korpus luteumunun gebelik süresince aktif kalmasına ve gebeliğin devamına destek olmaktadır (Alaçam 1999, Santos ve ark 2001, De Rensis ve ark 2010). İneklerde tek başına veya diğer hormonlarla yapılan kombinasyonlarla; hormonal kökenli anovulasyon olgularında, ovulasyonun gecikmesinde, senkronize edilen hayvanlarda ovulasyon sansını artırmada, KL oluşumunu destekleyerek serum progesteron düzeyini yükseltmede, foliküler kistlerde, suböstrüs olaylarında ve hakiki anöstrüs olgularında kullanılır (Schmitt ve ark. 1996, Alaçam 1999, De Rensis ve ark 2010, Shahmoradi 2010).

Kolay elde edilebilmesi nedeniyle ucuz olup, koryonik gonadotropin preparatları ismi altında, liyofilize edilmiş formlarda bulunmaktadır. İnsan koriyonik gonadotropini, intravenöz, intramusküler, subkutan veya kist içi olarak kullanılmaktadır (Alaçam 1999). Uygulamayı izleyen 30 saat içerisinde plazma LH düzeyi pik yapar, hCG verilmesini takiben foliküler sıvıda östrojen, testosteron, androstenoid düşerken, progesteron düzeyleri artmaktadır (Schmitt ve ark. 1996, Alaçam 1999, Hafez ve ark. 2000, Shahmoradi 2010). Uzun yarılanma ömrüne sahiptir, bazal seviyeye düşmesi yaklaşık 66 saat sürer, 1000-10.000 IU arasında değişen geniş bir doz aralığında uygulanır. Molekül ağırlığının büyük olmasından dolayı, yüksek veya devamlı düşük dozlarda kullanılması durumunda antikor yapımını uyarabilmektedir. Bu antikorlar da hCG'yi nötralize ederek etkisizleştirebilmektedir. Ayrıca anafilaktik reaksiyonlara da neden olabildiği belirtilmektedir (Schmitt ve ark. 1996, Alaçam 1999, Hafez ve ark. 2000, Shahmoradi 2010).

İneklerde luteal doku yetersizliklerinden kaynaklanan erken embriyonik ölümlere karşı luteal dokunun desteklenmesi amacıyla hCG enjeksiyonları, tohumlamadan sonra 1-15 gün içerisinde yapılmaktadır. İnsan koriyonik gonadotropin uygulamaları, ovaryum üzerindeki mevcut dominant folikülün ovule olmasını ve aksesör KL oluşmasını sağlamaktadır. Böylece gebeliğin erken döneminde progesteron seviyesinde artış gerçekleşmektedir. Dominant folikülden ovulasyonu uyarma mekanizması GnRH'ya benzemektedir. Yarılanma ömrünün daha uzun olması ve çapı 10 mm'den küçük olan

foliküllerin dahi hCG'ye yanıt verebilmeleri nedeniyle daha fazla tercih edilmektedir (Rajamahendran ve Sianangama 1992, Santos ve ark. 2001, De Rensis ve ark 2010, Rizos ve ark. 2012). İneklerde erken gebelikte progesteron düzeylerini artırmak amacıyla hCG genellikle 1500 IU dozda kas içi veya damar içi yolla kullanılmaktadır (Schmitt ve ark. 1996, Tek ve ark. 2003).

Sunulan çalışmada postpartum sütçü ineklerde, suni tohumlama anında tek başına GnRH ve suni tohumlama anında GnRH ile tohumlama sonrası 5. günde hCG'nin birlikte kullanımının gebelik oranları üzerine etkisinin belirlenmesi amaçlandı



3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Gereç

Araştırma, ANKARA ili Çubuk ilçesinde bulunan kayıtların düzenli olarak tutulduğu, serbest sistem yarı açık ticari süt ineği işletmesinde gerçekleştirildi. Çalışmanın materyalini yaşları 3-6 arasında değişen, postpartum 70-120 günler arasında olan ve herhangi bir reproduktif probleme rastlanılmayan 120 baş Holstein ırkı inek oluşturdu.

Hayvanların Bakım ve Beslenmesi

Çalışma süresince işletmenin rutin bakım ve besleme programı uygulandı. İnekler serbest duraklı padoklarda barındırılıp, toplam miks rasyon (TMR) ile beslendi. TMR'ın yem maddeleri içeriği Çizelge 3.1.' de verilmiştir. Günlük su ihtiyaçları ve mineral bloklar da ad libitum sağlandı. Sabah ve akşam olmak üzere günde iki defa sabit sistemli sağımhanede personel tarafından sağıldı. Ortalama süt verimi 20 ± 5 litre olarak belirlendi.

Çizelge 3.1. Toplam karışım rasyonu (TMR) yem maddeleri (kg)

Mısır silajı	21
Buğday kuru otu	4,5
Arpa ezmesi	1,6
Ayçiçeği Küspesi (%28 HP)	3
Pamuk Tohumu Küspesi (%30 HP)	3,5
Buğday Kepeği	1,3
Mermer Tozu	0,25
Tuz	0,05
Vitamin karması	0,02

3.2. Yöntem

Bu çalışma Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı tarafından 19/02/2020 tarih ve 2020/02-7 numaralı karar ile onaylanmıştır.

Çalışmada ineklerin östrüs göstermeleri için öncesinden herhangi bir hormonal uygulama yapılmadı. Çalışmada östrüslerin belirli bir mevsimde yoğunlaşmadığı ve tüm yıla yayıldığı gözlemlendi. Çalışma yaklaşık olarak 15 ayda tamamlandı. Çalışma süresince östrüs belirtileri gösteren ineklerin ovaryum muayeneleri rektal yoldan 6–8 MHz lineer problu real-time ultrason (Falko, Pie Medical, Netherlands) ile yapıldı. Hayvanlar 3 eşit

gruba ayrıldı, I. gruba tohumlama anında kas içi yoldan 10 µg dozda GnRH (Receptal[®], 0.004 mg Buserelin/mL, Intervet), II. gruba tohumlama anında kas içi yoldan 10 µg dozda GnRH (Receptal[®], 0.004 mg Buserelin/mL, Intervet) ve tohumlama sonrası 5. günde 1500 IU hCG (Pregnyl[®] 3x1500 IU, MSD) uygulandı, III. grup ise kontrol grubu olarak bırakıldı, tohumlama anında ve sonrasında herhangi bir uygulama yapılmadı. Suni tohumlamaların tamamı östrüs belirtileri başladıktan 12 saat sonra aynı veteriner hekim tarafından yapıldı. Çalışmada gruplar arasında mevsimsel farklılıkların olmaması için suni tohumlamalar daha önceden belirlenen bir program dahilinde gerçekleştirildi. Bu amaçla her gruptan her mevsimde hayvanlar olacak şekilde planlama yapıldı.

Gebelik Tanısı

İneklerin gebelik muayeneleri tohumlama sonrası 30. günde rektal yoldan ultrasonografik muayene ile yapıldı. Yapılan muayenede embriyonik vezikül, embriyo ve kalp atımı görülenlerde gebelik pozitif olarak değerlendirildi.

İstatistiksel Değerlendirmeler

Elde edilen gebelik oranlarının istatistiksel yönden incelenmesi SPSS 22.0 paket programında Ki-Kare testi kullanılarak yapıldı.

4. BULGULAR

Gebelik oranları grup I, II ve III'de sırasıyla % 80 (32/40), 80 (32/40), 57.5 (23/40) olarak belirlendi. Elde edilen gebelik oranları Çizelge 4.1'de sunulmuştur. Çalışmada gebe kalma oranı bakımından grup I ve II ile kontrol grubu arasında istatistiki bir fark tespit edildi ($p<0.05$).

Çizelge 4.1. Elde edilen gebe kalma sayı ve oranları

Gruplar	Gebelik sayısı(n)	Gebelik, %
Grup I	32/40 ^a	80
Grup II	32/40 ^a	80
Grup III	23/40 ^b	57.5
P	0,034	

a, b : Aynı sütunda farklı harfler ile gösterilen gruplar arasında istatistiki fark vardır ($P<0.05$).

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada herhangi bir senkronizasyon programı uygulanmayan, öncesinden hormonal uygulanma yapılmayan ve kendiliğinden östrüse gelen postpartum sütçü ineklerde, suni tohumlama anında tek başına GnRH ve suni tohumlama anında GnRH ile tohumlama sonrası 5. günde hCG'nin birlikte kullanımının gebelik oranları üzerine etkisinin belirlenmesi amaçlandı.

Süt ineklerinde, özellikle süt veriminin artmasına bağlı olarak hormonal dengesizlik ve yetersizliğe bağlı olarak gelişen infertilite çok yaygın bir sorundur. Doğum sonrası düşük gebelik oranı, buzağılamalar arası sürenin uzamasına yol açtığından süt endüstrisinde çok önemli ekonomik kayıplara neden olmaktadır. (Peter 2005, Santos 2011). Yüksek süt verimine bağlı olarak ortaya çıkan negatif enerji dengesi, laktasyon stresi, sıcaklık stresine yanıt verme kabiliyetinin azalması, bu hayvanların yemlerine katılan üre ve nitrojenin yan etkileri ve erken embriyonik ölümler sıkça karşılaşılan durumlardır (Fricke ve ark. 1993, Mann and Lamming 2001, Hamid ve Kamruzzaman 2018). İneklerde normalde fertilite oranı %90 civarında iken, gebeliğin ilk 3 haftasında embriyoların yaklaşık %25'inin kaybedildiği belirtilmektedir. Buna bağlı olarak da 34. günde gebelik oranı fertil ineklerde %70 civarında şekillenmektedir (Fricke ve ark. 1993, Mann ve Lamming 2001, Peter 2005). Bütün bu nedenlerden dolayı süt ineklerinde fertilite oranlarını artırmak amacıyla GnRH uzun süredir yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Ovulasyonun uyarılması ve devamında gerçekleşen luteinizasyonun desteklenmesindeki olumlu etkilerinden dolayı GnRH'nın geniş bir kullanım alanı bulunmaktadır (Peter 2005). Bir GnRH analogu olan ve sunulan çalışmada da kullanılan buserelin asetatın, uzun yarılanma ömrü, enzimatik bozulmaya karşı daha fazla dirençli olması ve tekrarlanan dozlarının antijen oluşturmaması avantajları olarak ifade edilmektedir (Cline 2002).

Sütçü ineklerde üreme kanalında klinik olarak patolojik bir bozukluk farkedilmeyen fakat ovulasyon gecikmesi veya anovulasyon nedeniyle gebeliğin şekillenmemesinin çok yaygın bir sorun olduğu ifade edilmektedir (Alaçam 1986). Özellikle süt verimi yüksek olan ineklerde metabolizma hızı yüksek olduğundan steroid hormonlar daha hızlı parçalanmaktadır. Bu nedenle de dolaşımındaki östradiol ve progesteron seviyesinin yükselmesi de yavaş olmaktadır. Östradiol seviyesindeki yavaş yükselişe bağlı olarak

preovulator LH dalgasının uyarılması geç meydana geldiğinden ovulasyon gecikmekte ve oosit daha uzun süre LH dalgalanmasına maruz kaldığı için oosit kalitesi de olumsuz yönde etkilenmektedir. Bütün bunların önüne geçmek için tohumlamalar sırasında GnRH kullanımının olumlu etkileri olduğu ifade edilmektedir (Wiltbank ve ark. 2006, Yeşilkaya ve Erdem 2021).

İneklerde ovulasyon LH pikinden 18-30 saat sonra spontan olarak gerçekleşmektedir. Eksojen GnRH uygulamasında ise 30 dakika içerisinde LH salınımının başladığı, 2-4 saat sonra LH pikinin oluştuğu ve plazma LH düzeyi yaklaşık 4 kat artış gösterdiği, 5 saat sonra ise bazal düzeylere indiği belirtilmektedir. Ayrıca tohumlama sırasında uygulanan GnRH analoglarının östrüs-LH piki ve östrüs-ovulasyon aralığının kısılmasını sağlayarak tohumlama sonrası 8-12. saatlerde ovulasyonu uyardığı bildirilmektedir (Arthur ve ark. 1989, Elmore 1989, Lucy ve ark 1992, Joinudeen ve ark. 2000). Dolayısıyla tohumlama sırasında uygulanan GnRH ile LH pikinin desteklenebileceği veya öncesinde sekonder LH pikinin oluşturulabileceği belirtilmektedir (Chenault ve ark. 1990, Thatcher ve ark. 1993).

Preovulator LH piki oositlerin mayotik olgunlaşmasına neden olur. Bu nedenle LH'nın geciken preovulator dalgalanmasının gebelik oranının düşük olmasına yol açan bir faktör olduğu belirtilmektedir. Endojen preovulator LH dalgalanması sırasında uygulanan GnRH, LH salınımı ve oosit olgunlaşma sürecini desteklemektedir. İneklerde GnRH agonistlerinin, LH artışının hemen öncesinde veya anında uygulandığında spontan preovulator LH dalgalanmasını güçlendirerek gebelik oranlarını artırabildiği belirtilmektedir (Rosenberg ve ark. 1991, Morgan ve Lean 1993, Thatcher ve ark. 1993). Kaim ve ark. (2003), 36 inekte yaptıkları çalışmalarında, 11 ineğe 250 µg GnRH (gonadorelin asetat) 10 ineğe 10 µg GnRH (buserelin asetat) uygulamışlar, 25 ineği ise kontrol grubu olarak bırakmışlardır. Çalışmada kontrol grubundaki ineklerin %76'sında östrüs başlangıcından ≤ 30 saat sonra, %24'ünde ise >30 saat sonra ovulasyonların gerçekleştiğini belirlediklerini, GnRH uygulanan 21 ineğin ise tamamında östrüs başlangıcından ≤ 30 saat sonra ovulasyonların gerçekleştiğini tespit etmişlerdir.

Thatcher ve ark. (1993) GnRH'nın oosit maturasyonunu etkileyerek fertiliteye olumlu katkısının olduğunu belirtmişlerdir. Tohumlama sırasında yapılan GnRH enjeksiyonundan sonra başlayan LH dalgası ile granüloza hücrelerinde miyotik inhibitör faktörün üretimi azalmakta, foliküler tabakada, nükleus ve stoplazma olgunlaşmasında

metabolik değişiklikler gerçekleşmektedir. Oluşan LH dalgasıyla ilgili olarak ovulasyon gecikmesinin engellendiği ifade edilmektedir (Elmore 1989, Kaim ve ark. 2003).

Ovulasyonu uyarmak amacıyla GnRH enjeksiyonu östrüsün başlangıcında, tohumlamalardan 5-6 saat önce veya tohumlama sırasında yapılabilir (Kimura ve ark. 1987, Alaçam 1999). Uygulamanın zamanlamasının, östrüs süresi, endojen LH salınımı ve ovulasyon arasındaki kronolojik ilişki, sperm ve oositin yaşama süresi göz önüne alındığında tohumlama sırasında veya 6 saat öncesinde yapılması önerilmektedir (Rosenberg ve ark. 1991). Foster ve ark. (1980), ineklerde GnRH'nın 10 mm den daha büyük folikülleri ovule edebildiğini belirtmektedirler. Sunulan çalışmada aşım öncesinde yapılan ultrasonografik muayene ile ovaryumlar kontrol edildi ve 10 mm den büyük follikül saptandığı takdirde tohumlamalar yapıldı.

Erken gebelikte, progesteron sekresyonunun artması sonucu, IFN-tau üretimi artmakta, luteolizis engellenmekte ve embriyonun hayatta kalma şansı artmaktadır (Mann ve Lamming 2001, Peter 2005, Shahneh ve ark. 2008). İneklerde tohumlama sırasında uygulanan GnRH ile LH dalgasının süresi ve büyüklüğü artırılarak ovulasyon sonrasında luteal hücrelerin hipertrofisi ve hiperplazisinin desteklendiği belirtilmektedir. Dolayısıyla KL gelişimi ve plazma progesteron seviyesi artırılarak erken embriyonik gelişim desteklenmekte ve gebe kalma oranı artırılabilir (Chenault ve ark. 1990, Thatcher ve ark. 1993, Ambrose ve ark. 1998). İlâveten GnRH enjeksiyonuna bağlı olarak artan LH seviyesi ovaryumda hipereminin artmasıyla sonuçlanmaktadır. Yüksek kan akışı steroid hormonların sistemik kan dolaşımında artmasını ve ovaryumda progesteron yapımı için gerekli olan düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) artışını da sağlamaktadır. Bütün bunlardan dolayı KL formasyonu hızlı şekillenmekte ve progesteron konsantrasyonu hızla artmaktadır (Kaim ve ark. 2003, Rosenberg ve ark. 2003, Shahneh ve ark. 2008). Shahneh ve ark. (2008), 80 baş inekte yaptıkları çalışmalarında, hayvanları her grup 40 inek olacak şekilde 2 eşit gruba ayırmışlar, 1. gruba tohumlama anında 15 µg GnRH (Gonaderelin) uygulamışlar, 2.grubu ise kontrol grubu olarak bırakmışlardır. Tohumlama sonrası 5. günde plazma progesteron seviyelerinin, GnRH ve kontrol grubunda sırasıyla 6.03 ng/ml ve 5.27 ng/ml olarak tespit etmişlerdir.

Stevenson ve ark. (1984), postpartum herhangi bir genital problemi olmayan sağlıklı ineklerde tohumlama esnasında uygulanan GnRH enjeksiyonlarının gebelik oranlarını %15-21 artırdığını bildirilmektedirler. Nakao ve ark. (1985), postpartum ilk

tohumlamada GnRH uygulanan ineklerde gebelik oranlarının %7.5 artış gösterdiğini, Shephard ve ark. (2014) ise tohumlama sırasında GnRH uygulamasının gebe kalma oranında %11 artış sağladığını belirtmektedirler. Sunulan çalışmada tohumlama anında GnRH uygulanan I. gruptaki ineklerde gebelik oranlarının kontrol grubundan %22.5 oranında daha yüksek olduğu ve bu farklılığın istatistiki olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p<0.05$).

Alaçam ve ark. (1986), 69 baş inekte gerçekleştirdikleri çalışmalarında, hayvanları iki gruba ayırdıklarını belirtmişler. Birinci gruptaki 33 ineğe 25 µg GnRH (gonadorelin), ikinci gruptaki 36 ineğe ise 0.5 ml plasebo enjekte etmişlerdir. Tohumlamadan 60 gün sonra yaptıkları gebelik muayenelerinde GnRH grubunda ve kontrol grubunda gebelik oranlarını sırasıyla %81.81 ve %63.88 olarak elde etmişlerdir. Anjum ve ark. (2009), repeat breeder ineklere tohumlama sırasında 50 µg GnRH (lesirelin asetat) uyguladıkları ineklerde gebelik oranını %68.75, kontrol grubundakilerde ise %37.5 olarak elde ettiklerini belirtmektedirler. Drew ve Peters (1994), 556 inekte gerçekleştirdikleri çalışmalarında, 1.gruptaki 279 ineğe tohumlamadan 2-3 saat önce 10 µg GnRH (buserelin asetat) uygulamışlar, 2. Gruptaki 277 ineği ise kontrol grubu olarak bırakmışlar ve herhangi bir uygulama yapmamışlardır. Gebelik oranlarını GnRH grubunda %55.2, kontrol grubunda ise %49.1 olarak tespit etmişlerdir. Shahneh ve ark. (2008), 80 inekte yaptıkları çalışmalarında, hayvanları her grup 40 inek olacak şekilde 2 eşit gruba ayırmışlar, 1. gruba tohumlama anında 15 µg GnRH (Gonaderelin) uygulamışlar, 2. grubu ise kontrol grubu olarak bırakmışlardır. Tohumlamalardan 24 saat sonra yaptıkları ovulasyon muayenesinde GnRH grubunda ovulasyon oranını % 65, kontrol grubunda ise % 47.5, gebelik oranları ise sırasıyla % 55 ve % 25 olarak tespit ettiklerini bildirmektedirler. Sonuç olarak tohumlama anında uygulanan GnRH enjeksiyonlarının ovulasyon ve gebelik oranlarını artırdığını belirlemişlerdir. Sunulan çalışmada da tohumlama anında GnRH uygulamalarının gebelik oranını artırdığı görüldü. Tohumlama anında GnRH uygulanan I. gruptaki ineklerde gebelik oranları %80, kontrol grubunda ise %57.50 olarak saptandı ($p<0.05$).

Hamid ve Kamruzzaman (2017), 90 inekte gerçekleştirdikleri çalışmalarında, hayvanları iki eşit gruba ayırdıklarını, daha sonra GnRH grubundaki 45 ineği kendi arasında herbir grup 15 inekten oluşacak şekilde 3 eşit gruba ayırdıklarını ve bunlara tohumlama esnasında GnRH (gonadorelin asetat, 200, 250, 300 µg) uyguladıklarını belirtmişlerdir. Gebelik oranlarını GnRH uygulanan gruplarda ortalama % 71.11, kontrol

grubunda ise % 55.56 olarak elde etmişlerdir. İftikhar ve ark. (2009), 64 inekte yaptıkları çalışmalarında, hayvanları 2 eşit gruba ayırmışlar, 1.gruptaki inekleri kontrol grubu olarak bırakmışlar, 2. gruptaki ineklere tohumlama anında 50 µg GnRH (lesirelin asetat) uygulamışlar, gebelik oranlarını kontrol grubunda % 37.5, GnRH grubunda ise % 68.75 olarak elde etmişlerdir .

Çınar (1999), 80 inekte yaptığı çalışmasında, ineklerin tamamını 11 gün arayla PGF_{2α} analogu (dinoprost trometamine 25 mg) uygulayarak senkronize etmiş ve inekleri 20'şer başlık dört gruba ayırmış, daha sonra 1. gruptaki ineklere tohumlama sırasında, 2. gruptaki ineklere tohumlama sırasında ve tohumlamayı izleyen 12. günde, 3. gruptaki ineklere tohumlamayı izleyen 12. günde bir GnRH analogu (10.5 µg buserelin asetat) uyguladığını belirtmiştir. Kontrol grubundaki ineklere (4. grup) çalışma süresince herhangi bir GnRH analogu enjekte etmemiştir. Tohumlamalardan sonraki 60.günde yapılan rektal muayenelerde elde edilen gebelik oranlarını 1.grupta % 40, 2. grupta % 35, 3. grupta % 35 ve 4. grupta % 25 tespit etmiştir. Yapılan istatistiksel değerlendirmede, 1, 2 ve 3. gruplar arasında bir farkın (p>0.05) bulunmadığını, benzer durumun 2, 3 ve 4. gruplar arasında da olduğu (p>0.05), fakat 1. ve 4. gruplar arasında istatistiksel farkın (p<0.05) bulunduğunu belirlemiştir. Sonuç olarak tohumlama sırasında ve/veya tohumlamayı izleyen 12. günde GnRH uygulamalarının gebe kalma oranını artırdığını, GnRH uygulamalarıyla gebe kalma oranının artırılmasında en iyi sonucun, tohumlamalar sırasında uygulanan GnRH enjeksiyonlarıyla sağlanabileceği kanısına varmıştır.

İneklerde, tohumlama sonrası erken dönem progesteron düzeyi oldukça önemlidir. Ovulasyon sonrası 4-6. günler arasındaki progesteron düzeyi ile embriyonun hayatta kalması arasında pozitif ilişki olduğu ifade edilmektedir. Progesteron düzeyinin normalden düşük olmasının, erken dönemde embriyonik ölümlerin daha fazla olmasına yol açtığı ve progesteron artışıdaki bir gecikmenin fertilite oranını olumsuz etkilediği belirtilmektedir (Mann ve Lamming 2001, Thatcher ve ark. 2001). Progesteron konseptusun histiotropik beslenmesinde, lüteolizisin engellenmesinde ve konseptusun IFN-tau salgılamasının uyarılmasında görev almaktadır. Progesteron seviyesi ile IFN-tau arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır (Mann ve Lamming 1999, Mann ve Lamming 2001, McNeill ve ark. 2006, Wiltbank ve ark. 2012). İneklerde IFN-tau, endometriyal PGF_{2α} sekresyonunu engelleyerek KL'nin ömrünü uzatır. Bunu da prostaglandin f2 alfa sekresyonunu başlatmaktan sorumlu olan oksitosinin, endometriyumdaki reseptör ekspresyonunu uyaran

östrojen reseptörlerini baskı altında tutarak gerçekleştirmektedir (Helmer ve ark. 1989, Spencer ve Bazer 1996). Bu dönemde, embriyo hızla gelişir ve gebeliğin anne tarafından tanınmasını sağlayan IFN-tau salgılamaya başlar (Spencer ve ark. 2007).

İneklerde meydana gelen embriyonik ölümlerin % 70 ve 80'inin tohumlama sonrası ilk 16 günde gerçekleştiği bildirilmektedir (Diskin ve ark. 2011). Araştırmacılar (Diskin ve ark. 2006, Diskin ve Morris 2008) meydana gelen embriyonik ölümlerin % 40'ının, gebeliğin 8. gününden 16. gününe kadar olan dönemde gerçekleştiğini ifade etmektedirler. Mann ve ark. (2006) tohumlama sonrası 5 ile 9. günler arasında progesteron seviyesinde meydana gelen bir artışın trofoblast boyutunun ve IFN-tau seviyesinin artışına yol açtığını tespit etmişlerdir. Gebeliğin sürdürülebilmesi amacıyla progesteron konsantrasyonunu artırmak için eksojen progesteron uygulamaları denebilmektedir. Ayrıca mevcut KL'nin işlevinin uyarılması, östrojen salınımının azaltılması ve aksesör luteal yapıların indüksiyonu amacıyla GnRH agonistleri ve hCG kullanılmaktadır. Bütün bu uygulamalarla embriyonik ölümlerin önüne geçilmesi amaçlanmaktadır (Fricke ve ark 1993, Fonseca ve ark. 2001, Santos ve ark 2001, De Rensis ve ark 2010).

Embriyonik ölümlerin önlenmesi amacıyla yaygın bir şekilde kullanılan hCG, LH'ya benzer bir etkiye sahiptir. İnsan koriyonik gonodotropinin, yarılanma ömrü GnRH'dan daha uzundur, hipofiz bezinden bağımsız olarak ovaryum üzerine direk etki gösterir ve çapı 10 mm'den küçük olan folliküllerin bile hCG'ye yanıt verdikleri belirtilmektedir (De Rensis ve ark 2010). Siklusun erken döneminde uygulanan hCG progesteron seviyesini KL'ye doğrudan etki ederek veya aksesör KL oluşumuna neden olarak artırabilmektedir (Santos ve ark 2001, De Rensis ve ark 2010). Normalde siklusta LH etkisi ile küçük luteal hücreler büyük luteal hücrelere dönüşmektedirler. Korpus luteum tarafından üretilen progesteronun yaklaşık olarak %80'i büyük luteal hücreler tarafından üretilmektedir. Siklusun erken dönemlerinde uygulanan hCG'nin, LH'nin etkilerini taklit ederek ve küçük luteal hücrelerin büyük luteal hücrelere dönüşümünü uyararak progesteron seviyesini yükselttiği ifade edilmektedir (Rajamahendran ve Sianangama 1992, Fricke ve ark. 1993, Schmitt ve ark. 1996, De Rensis ve ark. 2010). Erken luteal dönemde uygulanan hCG, ilk foliküler dalganın dominant folikülünün ovulasyonuna neden olarak aksesör KL oluşumunu sağlamaktadır. Tohumlama sonrası 5. günde hCG uygulanan ineklerde 6. günden 13. güne kadar progesteron seviyesinin artış gösterdiği bildirilmektedir (Santos ve ark. 2001). Bununla birlikte, hCG kaynaklı aksesör KL'nin mevcut KL'ye

kıyasla daha küçük olduğu ve daha az progesteron sentezlediği belirtilmektedir (De Rensis ve ark. 2010).

Schmitt ve ark. (1996), siklusun 5. gününde ovaryum üzerinde bulunan dominant folikülün granüloza hücrelerinde yeterli sayıda LH reseptörü mevcut olduğunu dolayısıyla da tohumlamadan 5 gün sonra yapılan hCG uygulamalarının ovulasyonu veya aksesör KL oluşumunu sağlayacağını belirtmektedirler. Santos ve ark. (2001), tohumlama sonrası 5. günde hCG uyguladıkları ineklerin % 86.2'inde aksesör KL oluştuğunu tespit etmişlerdir. Rajamahendran ve Sianangam (1992), 34 inekte yaptıkları çalışmalarında, hayvanları 4 gruba ayırdıklarını 1. gruba (n=8) tohumlama günü, 2. gruba 7. gün (n = 9), 3. gruba (n=9) ise 14. gün 1000 IU hCG uyguladıklarını, 4. grubu (n=8) ise kontrol grubu olarak bıraktıklarını ve herhangi bir uygulama yapmadıklarını belirtmişlerdir. Gruplardaki aksesör KL sayılarını, tohumlama günü hCG uygulananlarda 3 inekte, 7. gün uygulananlarda 7 inekte ve 14. gün uygulananlarda 4 inekte, kontrol grubunda ise 1 inekte tespit etmişlerdir. Plazma progesteron seviyelerinin ise hCG ile tedavi edilen ineklerde daha yüksek olduğunu belirlemişlerdir.

Cortes ve ark. (2021), keçilerde aşımından sonraki 7.günde uygulanan hCG enjeksiyonlarının, folikül sayısını azaltmasına bağlı olarak östrojen seviyesinin düşmesine, bunun da luteolizisin başlamasını geciktirdiğini tespit etmişlerdir. Benzer şekilde Beard ve Lamming (1994), erken dönemde östrojen üretiminin baskılanmasının luteolizisin gecikmesini sağlayarak embriyonun gelişmesinde ve gebeliğin anne tarafından kabulünde embriyoya zaman kazandırdığını ifade etmektedirler. Nishigai ve ark. (2001) ise tohumlama sonrası 5. günde uygulanan hCG enjeksiyonundan sonra gerçekleşen ovulasyona bağlı olarak östrojen seviyesinin hızla düştüğünü tespit etmişlerdir.

Ideta ve ark. (2003), düvelerde yaptıkları çalışmalarında, 3 gruba böldükleri hayvanlara 1. gruba (n=69) tohumlama sonrası 5.günde 1.500 IU hCG, 2. Gruba (n=71) tohumlama sonrası 5. günde 8 mg GnRH (Buserelin) uygulamışlar ve kontrol grubu olarak bıraktıkları 3. gruba (n=89) ise herhangi bir uygulama yapmamışlardır. Tohumlama sonrası 30. günde yapılan gebelik muayenelerinde gebelik oranlarını hCG, GnRH ve Kontrol grubunda sırasıyla, %77.8, 82.1 ve % 73.3 olarak elde etmişlerdir. Sonuç olarak, tohumlama sonrası 5. günde hCG veya GnRH uygulamalarının gebelik oranlarını artırdığını belirlemişlerdir. Pandey ve ark. (2016), dört gruba böldükleri 32 adet repeat breeder ineğe; 1. gruba (n=8) herhangi bir uygulama yapmamışlar, 2. gruba (n=8)

tohumlama sonrası 5. gün 10 µg GnRH, 3. gruba (n=8) 5. gün 1500 IU hCG ve 4. gruba (n=8) ise 5. gün intravajinal progesteron (PRID 958 g) uygulamışlar, gebelik oranlarını sırasıyla %37.5, %50, %75 ve %37.5 olarak belirlemişlerdir. Sonuç olarak repeat breeder ineklerde tohumlama sonrası 5. günde uygulanan hCG'nin gebelik oranını artırdığını belirlemişlerdir. Sunulan çalışmada da tohumlama sonrası 5. günde hCG uygulamalarının gebelik oranını artırdığı görüldü. Tohumlama sonrası 5. günde 1500 IU hCG uygulanan II. gruptaki ineklerde gebelik oranları % 80, kontrol grubunda ise % 57.50 olarak saptandı ($p<0.05$).

Dahlen ve ark. (2010), CIDR ilave ettikleri GnRH-PGF_{2α}-GnRH programı ile senkronizasyon yaptıkları düveleri iki gruba ayırdıklarını belirtmişler, hCG grubuna (n=254) tohumlama sonrası 7. günde 1000 IU hCG, kontrol grubuna (n=252) ise herhangi bir uygulama yapmamışlardır. Tohumlama sonrası 14. günde progesteron seviyelerini hCG ve kontrol grubunda sırasıyla 6.8 ± 0.4 ve 5.4 ± 0.5 ng/ml, gebelik oranlarını ise %56.3 ve %50 olarak elde etmişlerdir. Sianangama ve Rajamahendran (1992), iki aşamada gerçekleştirdikleri çalışmalarında, birinci aşamada postpartum dönemdeki 79 adet ineği 4 gruba ayırmışlar, 1. gruba (n=20) tohumlama anında, 2. gruba (n=20) tohumlamadan sonraki 7. gün, 3. gruba (n=20) tohumlamadan sonraki 14. gün 1000 IU hCG uygulamışlar, 4. grubu (n=19) ise kontrol grubu olarak bırakmışlardır. İkinci aşamada ise postpartum dönemdeki 121 ineği aynı şekilde 4 gruba ayırmışlardır, 1. gruba (n=29) tohumlama anında, 2. gruba (n=32) tohumlamadan sonraki 7. gün, 3. gruba (n=29) tohumlamadan sonraki 14. gün 1000 IU hCG uygulamışlar, 4. grubu (n=31) ise kontrol grubu olarak bırakmışlardır. Her iki çalışmanın da genel gebelik oranlarını tohumlama anı, 7. gün, 14. gün ve kontrol gruplarında sırasıyla % 47, 62, 55 ve 40 olarak elde etmişlerdir. Sonuç olarak tohumlamadan sonraki 7. veya 14. günde hCG uygulamasının doğum sonrası ineklerde gebelik oranlarını artırmak amacıyla kullanılabileceği sonucuna varmışlardır.

Diaz ve ark. (1998), 13 adet düvede yaptıkları çalışmalarında, PGF_{2α} ile senkronizasyon sonrası gözlenen östrüsün 5. gününde 3.000 IU hCG uygulamışlar (n=6) ve diğerlerini (n=7) kontrol grubu olarak bırakmışlar, hCG grubundaki düvelerde, siklusun 9-17. günleri arasında progesteron konsantrasyonunun, kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu belirlemişlerdir. Urzue Gonzalez ve ark. (2017), 989 adet ineği, tohumlamadan 5 gün sonra rastgele iki gruba ayırmışlardır. Tedavi grubundaki (n=482) ineklere 3500 IU hCG uygulamışlar, kontrol grubundakilere (n=507) ise herhangi bir uygulama

yapmamışlardır. Her iki gruptan 15 ineğin plazma progesteron konsantrasyonlarını tohumlamadan sonraki 5, 11 ve 15. günlerde ölçmüşlerdir. Tedavi grubundaki ineklerin progesteron konsantrasyonunun daha yüksek olduğunu, gebelik oranlarını ise tedavi ve kontrol grubunda sırasıyla % 45 ve % 35 oranlarında tespit etmişlerdir.

İneklerde tohumlama sonrası hCG uygulamalarının gebelik oranları üzerinde herhangi bir iyileştirici etkisinin bulunmadığını bildiren çalışmalar mevcuttur, nitekim Walton ve ark. (1990), 4 grup inekte gerçekleştirdikleri çalışmalarında, 1. gruba (n=13) tohumlama sonrası 5-12. günler arası progesteron (PRID), 2. gruba (n=12) tohumlama sonrası 5, 7, 9 ve 11. günlerde 200 mg progesteron, 3. gruba (n=14) tohumlama sonrası 5. günde 1500 IU hCG uyguladıklarını, kontrol grubuna (n=14) ise herhangi bir uygulama yapmadıklarını belirtmişlerdir. Çalışmada gebelik oranlarını PRID, progesteron, hCG ve kontrol gruplarında sırasıyla %57.1, 61.5, 75 ve 57.1 oranlarında elde etmişlerdir. Sonuç olarak hCG uygulamasının gebelik oranlarını artırmadığını bildirmişlerdir.

Shams-Esfandabadi ve ark. (2007), iki grup inekte yaptıkları çalışmalarında, tedavi grubundaki 70 ineğe tohumlama sonrası 5. günde 3000 IU hCG uyguladıklarını, kontrol grubu olarak bıraktıkları 88 ineğe ise herhangi bir uygulama yapmadıklarını belirtmişlerdir. Çalışmada her iki gruptaki 10 inekten tohumlama sonrası 5. ve 12. günlerde progesteron düzeylerine bakmak için kan örnekleri almışlardır. Çalışmada tedavi ve kontrol gruplarında gebelik oranlarını sırasıyla %27.5 ve %32.5 olarak, 12. gündeki kan progesteron düzeylerini tedavi grubunda 16.07 ± 3.64 ve kontrol grubunda 8.71 ± 0.86 ng/ml olarak belirlemişlerdir. Sonuç olarak 5. gündeki hCG uygulamasının serum progesteron düzeylerini artırdığını fakat gebelik oranlarını artırmadığını, progesteron düzeylerindeki artışın ineklerde gebelik oranlarının artırılmasında tek başına yeterli bir faktör olmadığı kanaatine varmışlardır. Benzer şekilde Hanlon ve ark. (2005), tohumlama sonrası 5. günde 1500 IU hCG uygulamasının anöstrüsteki ineklerde progesteron seviyelerini yükseltmelerine rağmen gebelik oranlarını artırmadıklarını belirlemişlerdir. Sunulan çalışmada gebelik oranlarının, suni tohumlama anında GnRH uygulanan gruba suni tohumlama anında GnRH ve 5 gün sonra hCG uygulanan grupta aynı olduğu (Çizelge 4.1) tespit edildi, 5. gündeki hCG uygulamasının gebelik oranlarını artırmadığı kanısına varıldı.

6. SONUÇ

Sonuç olarak ineklerde gebelik oranlarının artırılması amacıyla suni tohumlama anında GnRH veya suni tohumlama anında GnRH ile birlikte suni tohumlama sonrası 5. günde hCG uygulamalarının gebelik oranlarını artırdığı ve istenilen gebelik oranlarının elde edilmesinde katkısı olduğu belirlendi. Fakat suni tohumlamadan sonraki 5. günde yapılan hCG uygulamasının, yalnızca GnRH uygulamasına kıyasla gebelik oranlarını artırmadığı, bu nedenle ilave hCG uygulamasına gerek olmadığı kanısına varıldı.



7. KAYNAKLAR

1. **Alaçam E, Tekeli T, Gökçay Y.** Sütçü ineklerde GnRH enjeksiyonu ile gebelik oranlarının yükseltilmesi üzerine çalışma. **1986, Selçuk Üniv Vet Fak Derg**, 2(1): 27-35.
2. **Alaçam E.** Hormonların Klinik Kullanımları. Editör: Alaçam E. Evcil Hayvanlarda Doğum ve İnfertilite 2. Baskı, Medisan Yayınevi, Ankara. **1999**, 43-56.
3. **Adams G P, Jaiswal R, Singh J, Malhi P.** Progress in understanding ovarian follicular dynamics in cattle. *Theriogenology*, **2008**, 69(1): 72-80.
4. **Alaçam E.** İnekte döl verimi ve kontrolü. Editörler: Alaçam E ve Şahal M. Sığır Hastalıkları. Medisan Yayınları, Ankara, **1997**, 325-388.
5. **Alaçam E.** İnekte infertilite sorunu. Editör: Alaçam E. Evcil Hayvanlarda Doğum ve İnfertilite. 6. Baskı, Medisan Yayınevi, Ankara, **2007**, 267-290.
6. **Alnimer MA, Shamoun AI.** Treatment with hCG 4 or 6 days after TAI to improve pregnancy outcomes in repeat-breeding dairy cows. *Anim Reprod Sci*, **2015**, 157, 63-70.
7. **Ambrose JD, Pires MFA, Moreira F, Diaz T, Binelli M, Thatcher WW.** Influence of deslorelin (GnRH-agonist) implant on plasma progesterone, first wave dominant follicle and pregnancy in dairy cattle. *Theriogenology*, **1998**, 50, 1157-1170.
8. **Amiridis GS, Tsiligianni T, Dovolou E, Rekkas C, Vouzaras D, Menegatos I.** Combined administration of gonadotropinreleasing hormone, progesterone, and meloxicam is an effective treatment for the repeatbreeder cow. *Theriogenology*, **2009**, 72, 542-548.
9. **Anjum IA, Usmani RH, Tunio MT, Abro SH.** Improvement of conception rate in crossbred cattle by using GnRH analogue therapy. **2009, Pakistan Vet J**, 29, 93-94.
10. **Arthur GH, Noakes DE, Pearson H.** Veterinary Reproduction and Obstetrics (Theriogenology). 6th Ed, Bailliere Tindall, London, **1989**.
11. **Arthur GH, Noakes DE, Pearson H.** The puerperium and the care of the newborn. Editors: Arthur GH, Noakes DE, Pearson H. In: Veterinary Reprodutction and Obstetrics, 6th Ed. ELBS Bailliere Tindall, London, **1992**, 49-175.
12. **Beard AP, Lamming GE.** Oestradiol concentration and the development of the uterine oxytocin receptor and oxytocin-induced PGF_{2α} release in ewes. *Reproduction*, **1994**, 100(2): 469-475.
13. **Binelli M, Thatcher WW, Mattos R, Baruselli PS.** Antiluteolytic strategies to improve fertility in cattle, *Theriogenology*, **2001**, 56(9): 1451-1463.
14. **Birken S, Kovalevskaya G, G'Connor J.** Metabolism of hCG and hLH to multiple urinary forms. *Mol Cell Endocrinol*, **1996**, 125, 121-131.
15. **Bosu WTK.** The use of GnRH in bovine reproduction. Pages in The Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian. Veterinary Learning Systems Co. Princeton, NJ. February, 1982, S55-S63.
16. **Chenault JR, Kratzer DD, Rzepkowski RA, Goodwin MC.** LH and FSH response of Holstein heifers to fertirelin acetate, gonadorelin and buserelin. *Theriogenology*, **1990**, 34(1): 81-98.
17. **Cline MA.** Efficiency of Synthetic Gonadotropin Releasing Hormone analogue for the control of ovulation during estrus synchronization protocols. Virginia Tech Electronic Theses and Dissertations, Masters Theses, **2002**.
18. **Cole LA.** Immunoassay of human chorionic gonadotropin, its free subunits, and metabolites. *Clin Chem*, **1997**, 43(12): 2233-2243.
19. **Cole LA.** New discoveries on the biology and detection of human chorionic gonadotropin. *Reprod Biol Endocrin*, **2009**, 7(1):1-37.
20. **Cortes LR, Souza-Fabjan JMG, Dias DS, Martins BB, Maia ALRS, Veiga MO ve ark.** Administration of a single dose of 300 IU of human chorionic gonadotropin seven days after the onset of estrus improves pregnancy rate in dairy goats by an unknown mechanism. *Domest Anim Endocrinol*, **2021**, 74, 106579.
21. **Çetin H, Bozkurt T, Kaygusuzoglu E, Risvanlı A, Öcal H.** İnekte tohumlama sonrası 4. Günde uygulanan human chorionic gonadotropin'in (HCG) gebelik oranı ve progesteron seviyelerine etkisi. *F U Vet J Health Sci*, **1999**, 13(3): 385-390.
22. **Çınar M.** PGF_{2α} ile senkronize sütçü ineklerde tohumlama sırasında ve/veya tohumlamayı izleyen 12.günde GnRH uygulamalarının fertilite üzerine etkisi. Doktora tezi, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Konya, **1999**.

23. **Çolak A, Cengiz M, Polat B.** Luteinleştirici Hormon. *Türkiye Klinikleri J Vet Sci Obstet Gynecol-Special Topics*, **2015**, 1(2): 19-25.
24. **Çoyan K.** Evcil hayvanlarda seksüel sikluslar. Editör: Alaçam E. Reprodüksiyon, Sun'i Tohumlama ve İnfertilite. Medisan, Ankara, **1994**, 25-36.
25. **Dahlen CR, Bird SL, Martel CA, Olson KC, Stevenson JS, Lamb GC.** Administration of human chorionic gonadotropin 7 days after fixed-time artificial insemination of suckled beef cows. *J Anim Sci*, **2010**, 88(7): 2337-2345.
26. **De Rensis F, Allepri M, Seidel GE.** Estrus synchronization and fertility in post-partum dairy cattle after administration of human chorionic gonadotrophin (hCG) and prostaglandin F2 α analog. *Theriogenology*, **1999**, 52, 259-269.
27. **De Rensis F, Lopez-Gatius F, Garcia-Ispuerto I, Techakumpu M.** Clinical use of human chorionic gonadotropin in dairy cows: an update. *Theriogenology*, **2010**, 73(8): 1001-1008.
28. **De Vries A.** Economic value of pregnancy in dairy cattle. *J Dairy Sci*, **2006**, 89, 3876-3885.
29. **Drew SB, Peters AR.** Effect of buserelin on pregnancy rates in dairy cows. *The Veterinary Record*, **1994**, 134(11): 267-269.
30. **Diskin MG, Austin EJ, Roche JF.** Exogenous hormonal manipulation of ovarian activity in cattle. *Domest Anim Endocrinol*, **2002**, 23, 211-228.
31. **Diaz T, Schmitt EJP, de la Sota RL, Thatcher MJ and Thatcher WW.** Human chorionic gonadotropin-induced alterations in ovarian follicular dynamics during the estrous cycle of heifers. *J Anim Sci*, **1998**, 76, 1929-1936.
32. **Diskin MG, Parr MH, Morris DG.** Embryo death in cattle: an update. *Reprod Fertil Dev*, **2011**, 24, 244-251.
33. **Diskin MG, Murphy JJ, Sreenan JM.** Embryo survival in dairy cows managed under pastoral conditions. *Anim Reprod Sci*, **2006**, 96, 297-311.
34. **Diskin MG, Morris DG.** Embryonic and early foetal losses in cattle and other ruminants. *Reprod Domest Anim*, **2008**, 43(Suppl. 2), 260-267.
35. **Dinç DA.** İneklerde uterus involüsyonu ve postpartum ovarium fizyolojisi. *Elazığ Vet Hek Odası Dergisi*, **1987**, 2, 9-21.
36. **D'Occhio MJ, Fordyce G, Whyte TR, Aspden WJ, Trigg TE.** Reproductive responses of cattle to GnRH agonists. *Anim Reprod Sci*, **2000**, 60-61, 433-442.
37. **Elmore RG.** Using GnRH, hCG, and anterior pituitary extracts in bovine hormonal therapy. *Vet Med*, **1989**, 2, 214-216.
38. **Fike KE, Bergfeld EG, Cupp AS, Kojima FN, Mariscal F, Sanchez T ve ark.** Gonadotropin secretion and development of ovarian follicles during oestrous cycles in heifers treated with luteinizing hormone releasing hormone antagonist. *Anim Reprod Sci*, **1997**, 49, 83-100.
39. **Fonseca JF, Silva Filho JM, Palhares MS, Ruas JRM, Pinto Neto A.** Plasma progesterone concentration in recipient heifers submitted to administration of rbST, GnRH or hCG on day five of the estrous cycle. *Arq Bras Med Vet Zootec*, **2001**, 53, 1-8.
40. **Foster JP, Lamming GG, Peters AR.** Short-term relationships between plasma LH, FSH and progesterone changes in postpartum period cows and the effect of GnRH injection. *J Reprod Fert*, **1980**, 95, 321-327.
41. **Fraser AF, Broom DM.** Farm Animal Behaviour and Welfare, 3rd Ed, Bailliere Tindall, London, **1990**.
42. **Fricke PM, Reynolds LP, Redmer DA.** Effect of human chorionic gonadotropin administered early in the estrous cycle on ovulation and subsequent luteal function in cows. *J Anim Sci*, **1993**, 71(5), 1242-1246.
43. **Geisert RD, Morgan GL, Short EC, Zavy MT.** Endocrine events associated with endometrial function and conceptus development in cattle. *Reprod Fertil Dev*, **1992**, 4, 301-305.
44. **Gürbulak K, Bademkiran S.** Puerperal Dönem Sorunları, Editörler: Semacan A, Kaymaz M, Fındık M, Rışvanlı A, Köker A. Çiftlik Hayvanlarında Doğum ve jinekoloji. Medipres Yayıncılık, Malatya, **2012**, s. 345-372.
45. **Gürler H, Fındık M.** Gonadotropin Salgılatıcı Hormon. *Türkiye Klinikleri Veteriner J Vet Obstet Gynecol-Special Topics*, **2015**, 1, 7-11.
46. **Gonzalez-Recio O, Perez-Cabal MA, Alenda R.** Economic value of female fertility and its relationship with profit in Spanish dairy cattle. *J Dairy Sci*, **2004**, 87(9): 3053-3061.
47. **Hartigan PJ.** Cattle breeding and fertility. Editor: MJ Meredith. Animal Breeding and Infertility, Blackwell, London, **1995**, 101-104.

48. **Hafez ESE, Jainudeen MR, Rosnina Y.** *Hormones, growth factors, and reproduction.* In: Reproduction in Farm Animals. 7th Ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, **2000**, s.33-54.
49. **Hamid SA, Kamruzzaman SM.** Effects of GnRH on conception rate at the time of artificial insemination in crossbred dairy cows. *Int J Anim Sci Technol*, **2017**, 56(6), 19-34.
50. **Hanlon DW, Jarratt GM, Davidson PJ, Millar AJ, Douglas VL.** The effect of hCG administration five days after insemination on the first service conception rate of anestrous dairy cows. *Theriogenology*, **2005**, 7(63): 1938-1945.
51. **Hawk HW.** Sperm survival and transport in the female reproductive tract. *J Dairy Sci*, **1983**, 66(12), 2645-2660.
52. **Helmer SD, Hansen PJ, Thatcher WW, Johnson JW, Bazer FW.** Intrauterine infusion of highly enriched bovine trophoblast protein-1 complex exerts an antiluteolytic effect to extend corpus luteum lifespan in cyclic cattle. *Reprod*, **1989**, 87(1): 89-101.
53. **Hopkins SM.** *Reproductive Patterns of Cattle.* Editor: Pineada MH. In: McDonald's Veterinary Endocrinology and Reproduction, 5rd Ed., Iowa State Press, Iowa, **2003**, 395-411.
54. **Iftikhar A, Anjum RH, Usmani MT, Tunio A, Abro SH.** Improvement of conception rate in crossbred cattle using GnRH analogue therapy. *Pak Vet J*, **2009**, 29, 93-94.
55. **Ideta A, Iwasa S, Takedomi T, Konishi M, Sakai S, Okamoto Y ve ark.** Pregnancy rates in recipient heifers after administration of human chorionic gonadotropin or a gonadotropin-releasing hormone agonist on day five of the estrous cycle. *Theriogenology*, **2003**, 59, 359 (abstract).
56. **Jainudeen MR, Wahid H, Hafez ESE.** Reproductive cycles, cattle and water buffalo. In: Reproduction and Farm Animals. 7th Ed., A Wolters Kluwer Company, Philadelphia, **2000**.
57. **Kaim M, Bloch A, Wolfenson D Braw-Tal, Rosenberg RM, Voet H ve ark.** Effects of GnRH administered to cows at the onset of estrus on timing of ovulation, endocrine responses, and conception. *J Dairy Sci*, **2003**, 86(6), 2012-2021.
58. **Kalkan H ve Horoz H.** Pubertas ve seksüel sikluslar. Editör: Alaçam E. Evcil Hayvanlarda Doğum ve İnfertilite. Medisan, Ankara, **1999**, 25-42.
59. **Kalkan C, Öcal H.** Üreme Fizyolojisi. Editörler: Semacan A, Kaymaz M, Fındık M, Rişvanlı A, Köker A. Çiftlik Hayvanlarında Doğum ve Jinekoloji. 1. Baskı, Medipres Yayıncılık, Malatya, **2012**, sayfa 15-57.
60. **Kimura M, Nakoo T, Moriyoshi M, Kawata K.** Luteal Phase deficiency as a possible cause of repeat breeding in dairy cows. *Br Vet J*, **1987**, 143(6), 560-566.
61. **King WA.** Embryo-mediated pregnancy failure in cattle. *Can Vet J*, **1991**, 32, 99-103.
62. **Kocaoglu N.** Abortus imminens olgularında HPL, AFP, HCG değerlerinin tayini ve prognostik önemi. Doktora tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, **1992**.
63. **Lucy MC, Savio JD, Badinga L, De La Sota RL, Thatcher WW.** Factors that affect ovarian follicular dynamics in cattle. *J Anim Sci*, **1992**, 70, 3615-3626.
64. **Lyimo ZC, Nielen M, Ouweltjes W, Kruip TAM, Van Eerdenburg FJCM.** Relationship among estradiol, cortisol and intensity of estrus behavior in dairy cattle. *Theriogenology*, **2000**, 53, 1783-1795.
65. **Mann GE, Lamming GE.** The influence of progesterone during early pregnancy in cattle. *Reprod Domest*, **1999**, 34, 269-274.
66. **Mann GE, Lamming GE.** Relationship between the maternal endocrine environment, early embryo development and the inhibition of the luteolytic mechanism in the cow. *Reprod*, **2001**, 121, 175-180.
67. **McDonald LE, Pineda MH.** Veterinary endocrinology and reproduction. 4th, Ed. Lea & Febiger, Philadelphia, London, **1989**.
68. **McDougall S, Loeffler SH.** Resynchrony of postpartum dairy cows previously treated for anestrus. *Theriogenology*, **2004**, 61, 239-253.
69. **McNeilly AS, Crawford JL, Taragnat C, Nicol L, McNeilly JR.** The differential secretion of FSH and LH: regulation through genes, feedback and packaging. *Reprod Suppl*, **2003**, 61, 463-476.
70. **McNeill, RE, Diskin MG, Sreenan JM, Morris DG.** Associations between milk progesterone concentration on different days and with embryo survival during the early luteal phase in dairy cows. *Theriogenology*, **2006**, 65(7): 1435-1441.
71. **Mee MO, Stevenson JS, Soby RK.** Influence of gonadotropin-releasing hormone and timing of insemination relative to estrus on pregnancy rates of dairy cattle at first service. *J Dairy Sci*, **1990**, 73, 1500-1507.
72. **Mee MO, Stevenson JS, Alexander BM, Sasser RG.** Administration of GnRH at estrus influences pregnancy rates, serum concentrations of LH, FSH, estradiol-17b, pregnancy-specific protein B, and progesterone, proportion of luteal cell types, and in vitro production of progesterone in dairy cows. *J Anim Sci*, **1993**, 71, 185-198.

73. **Millar RP.** GnRHs and GnRH receptors. *Anim Reprod Sci*, **2005**, 88(1-2), 5-28.
74. **Mori Y, Tanaka T, Hamada T, Takeuchi Y.** Electrophysiological correlates of GnRH secretion. *Anim Reprod Sci*, **1996**, 42, 537-550.
75. **Morgan WF, Lean IJ.** Gonadotrophin-releasing hormone treatment in cattle: a meta-analysis of the effects on conception at the time of insemination. *Aust Vet J*, 1993, 70(6): 205-209.
76. **Nakao T, Sugihashi A, Kawata K, Nakamura H, Shirakawa J, Iinuma M, Tsurubayashi M, Horiuchi S.** Effects of an analog of PGF₂ " (ON0-1052) on cows with 1 uteini zed ovarian cysts following treatment with GnRH analog (Fertirelin acetate). *Theriogenology*, **1985**, 24, 425-433.
77. **Nishigai M, Kamomae H, Tanaka T, Kaneda Y.** The effect of administration of humanchorionic gonadotropin in enhancing bovine corpus lutea luteinization and luteal function. *J Reprod Dev*, **2001**, 47, 283-294.
78. **Noakes DE.** *Oestrus detection*. Editor: Sutton JB. In: *Fertility and Obstetrics in Cattle*, Blackwell Science, London, **1997**, 8-11.
79. **Noakes ED, Parkinson TJ, England GCW and Arthur GH.** *Arthur's Veterinary Reproduction and Obstetrics*. 8th Ed, Saunders Company, London, **2001**.
80. **O'Connor ML and Senger PL.** *Estrus detection*. Editor: Youngquist RS. In: *Current Therapy in Large Animal Theriogenology*, Missouri, **1997**, 80.
81. **Okur DT, Polat B.** İneklerde Anöstrus: Nedenleri ve Sınıflandırılması. *Atatürk Üniv Vet Bilim Derg*, **2019**, 14(3): 354-361.
82. **Opsomer G, Grohn YT, Hertl J, Coryn M, Deluyker H, de Kruif A.** Risk factors for post partum ovarian dysfunction in high producing dairy cows in Belgium: a field study. *Theriogenology*, **2000**, 53, 841-857.
83. **O'Rourke M, Diskin MG, Sreenan JM, Roche JF.** The effect of dose and route of oestradiol benzoate administration on plasma concentrations of oestradiol and FSH in long-term ovariectomised heifers. *Anim Reprod Sci*, **2000**, 59, 1-12.
84. **Padula AM.** GnRH analogues-agonists and antagonists. *Anim Reprod Sci* 2005;88(1-2): 115-26.
85. **Pandey NKJ, Gupta HP, Prasad S, Sheetal SK.** Plasma progesterone profile and conception rate following exogenous supplementation of gonadotropin-releasing hormone, human chorionic gonadotropin, and progesterone releasing intra-vaginal device in repeat-breeder crossbred cows. *Vet World*, **2016**, 9(6): 559.
86. **Peters AR.** Veterinary clinical application of GnRH-questions of efficacy. *Anim Reprod Sci*, **2005**, 88 (1-2):155-167.
87. **Peters AR, Ball PJH.** *Oestrus behaviour and its detection*. In: *Reproduction in Cattle*. 2th Ed, Blackwell Science, London, **1994**, 47-61
88. **Peter AT, Vos PLAM, Ambrose DJ.** Postpartum anestrus in dairy cattle. *Theriogenology*, **2009**, 71(9), 1333-1342.
89. **Prevendiville DJ, Enright WJ, Crove MA, Finnerty M, Roche JF.** Normal or induced secretory patterns of luteinising hormone and follicles stimulating hormone in anoestrous gonadotrophin-releasing hormone-immunised and cyclic control heifers. *Anim Reprod Sci*, **1996**, 45, 177-190.
90. **Rajamahendran R, Sianangama PC.** Effect of human chorionic gonadotrophin on dominant follicles in cows: formation of accessory corpora lutea, progesterone production and pregnancy rates. *J Reprod Fertil*, **1992**, 95(2): 577-584.
91. **Rizos D, Scully S, Kelly AK, Ealy AD, Moros R, Duffy P ve ark.** Effects of human chorionic gonadotropin administration on day 5 after oestrus on corpus luteum characteristics, circulating progesterone and conceptus elongation in cattle. *Reprod Fertil Dev*, **2012**, 24, 472-481.
92. **Roberts SJ.** *Veterinary obstetrics and genital disease (Theriogenology)*. 3th Ed, Edwards Brothers, Michigan. **1991**.
93. **Roche JF, Austin EJ, Ryan M, O'Rourke M, Mihm M, Diskin MG.** Regulation of follicle waves to maximize fertility in cattle. *J Reprod Fertil (Suppl)*, **1999**, 54, 61-71.
94. **Roche JF.** The effect of nutritional management of the dairy cow on reproductive efficiency. *Animal Reprod Sci*, **2006**, 96(3-4), 282-296.
95. **Rosenberg M, Chun SY, Kaim M, Herz Z, Folman Y.** The effect of GnRH administered to dairy cows during oestrus on plasma LH and conception in relation to the time of treatment and insemination. *Anim Reprod Sci*, **1991**, 24, 13-24.
96. **Rosenberg RM, Wolfenson D, Bloch A.** Effects of GnRH administered to cause at the onset of estrus on timing of ovulation and conception. *J Dairy Sci*, **2003**, 86, 2012-2021.

97. **Ryan DP, Kopel E, Boland MP, Godke RA.** Pregnancy rates in dairy cows following the administration of a GnRH analogue at the time of artificial insemination or at mid-cycle post insemination. *Theriogenology*, **1991**, 36(3): 367-377.
98. **Santos JEB, Thatcher WW, Pool L, Overton MW.** Effect of human chorionic gonadotropin on luteal function and reproductive performance of high-producing lactating Holstein dairy cows. *J Anim Sci*, **2001**, 79(11): 2881-2894.
99. **Santos JEB.** Reproductive management of lactating dairy cows for first postpartum insemination. Editors: Risco CA, Melendez P. In: Dairy Production Medicine, Wiley-Blackwell, USA, **2011**, 81-98.
100. **Semacan A.** Postpartum sorunlu ve normal ineklerde PGF_{2α} kontrollü tohumlamaların fertilité üzerine etkisi. Doktora tezi, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Konya, **1993**.
101. **Semacan A, Aydın G.** İneklerde rasyondaki protein oranının döl verimi üzerine etkisi Alınmıştır: Protein ve Fertilité Canlı Ofset, Konya, **2008**.
102. **Schmitt EJP, Diaz T, Barros CM, De la Sota RL, Drost M, Fredriksson EW ve ark.** Differential response of the luteal phase and fertility in cattle following ovulation of the first-wave follicle, with human chorionic gonadotropin or an agonist of gonadotropin-releasing hormone. *J Anim Sci*, **1996**, 74, 1074-1083.
103. **Shahmoradi M.** Kadın Plasenta Hormonu (hCG) ve GnRH Kullanımı ile Süt İneklerinde Döl Veriminin İyileştirilmesi Olanakları. Doktora tezi, Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, **2010**.
104. **Shahneh AZ, Mohammadi Z, Fazeli H, Babak MMS, Dirandeh E.** The effect of GnRH injection on plasma progesterone concentrations, conception rate and ovulation rate in Iranian Holstein cows. *J Anim Vet Advan*, **2008**, 7(9): 1137-1141.
105. **Sheffel CE, Pratt BR, Ferrell WL, Inskeep EK.** Induced corpora lutea in the postpartum beef cow. II. Effects of treatment with progestogen and gonadotropins. *J Anim Sci*, **1982**, 54(4), 830-836.
106. **Sheldon IM, Lewis GS, LeBlanc SJ, Gilbert RO.** Defining postpartum uterine disease in cattle. *Theriogenology*, **2006**, 65, 1516–1530.
107. **Shephard RW, Morton JM, Norman ST.** Effects of administration of gonadotropin-releasing hormone at artificial insemination on conception rates in dairy cows. *Animal Reprod Sci*, **2014**, 144(1-2):14-21.
108. **Shams-Esfandabadi N, Shirazi A, Mirshokrai P, Bonyadian M.** Influence of hCG administration after AI on conception rates and serum progesterone concentration in cattle. *Pakistan J Biol Sci*, **2007**, 10(16): 2709-2713.
109. **Sirois J, Fortune JE.** Ovarian follicular dynamics during the oestrous cycle in heifers monitored by real-time ultrasonography. *Biol Reprod*, **1988**, 39, 308-317.
110. **Spencer TE, Bazer FW.** Ovine interferon tau suppresses transcription of the estrogen receptor and oxytocin receptor genes in the ovine endometrium. *Endocrinology*, **1996**, 137, 1144-1147.
111. **Spencer TE, Johnson GA, Bazer FW, Burghardt RC, Palmarini M.** Pregnancy recognition and conceptus implantation in domestic ruminants: roles of progesterone, interferons and endogenous retroviruses. *Reprod Fertil Dev*, **2007**, 19, 65-78.
112. **Stevenson JS, Schmidt MK, Call EP.** Gonadotropin-releasing hormone and conception of Holsteins. *J Dairy Sci*, **1984**, 67, 140-145.
113. **Stevenson JS.** *Clinical reproductive physiology of the cow*. Editors: Youngquist RS. In: Current Therapy in large Animal Theriogenology. W.B. Saunders Company, Philadelphia, **1997**, 257-267.
114. **Tek Ç, Sabuncu A, Baran A, Evecen M.** Postpartum Sütçü. İneklerde GnRH + PGF_{2α} ve hCG + PGF_{2α} uygulamalarının, östrus senkronizasyonu ve fertilité üzerine etkileri. *Turk J Vet Anim Sci*, **2003**, 27(1), 125-131.
115. **Thatcher WW, Drost M, Savio JD, Macmillan KL, Entwistle KW, Schmitt RL ve ark.** New clinical uses of GnRH and its analogues in cattle. *Anim Reprod Sci*, **1993**, 33, 27-49.
116. **Thatcher WW, Moreira F, Santos JE, Mattos RC, Lopes FL, Pancarci SM ve ark.** Effects of hormonal treatments on reproductive performance and embryo production. *Theriogenology*, **2001**, 55(1): 75-89.
117. **Thatcher WW, Bartolome JA, Sozzi A, Silvestre F, Santos JEP.** Manipulation of ovarian function for the reproductive management of dairy cows. *Vet Res Commun*, **2004**, 28, 111-119.
118. **Taponen J.** Ovarian function in dairy cattle after gonadotropin-releasing hormone treatments during perioestrus. Academic Dissertation, University of Helsinki, Finland, **2003**.
119. **Taponen J, Katila T, Rodríguez-Martínez H.** Induction of ovulation with gonadotropin-releasing hormone during proestrus in cattle: influence on subsequent follicular growth and luteal function. *Anim Reprod Sci*, **1999**, 55(2): 91-105.

120. **Twagiramungu H, Guilbault LA, Dufour J.** Synchronization of ovarian follicular waves with a gonadotropin-releasing hormone agonist to increase the precision of estrus in cattle: A review. *J Anim Sci*, **1995**, 73, 3141-3151.
121. **Urzua Gonzalez E, Valdes Perez LA, Garza A, Mapes G, Gutiérrez CG, Hernández-Ceron J.** Pregnancy rate in dairy cows treated with human chorionic gonadotropin five days after insemination. *Austral J Vet Sci*, **2017**, 49(2): 119-122.
122. **Walsh SW, Williams EJ, Evans ACO.** A review of the causes of poor fertility in high milk producing dairy cows. *Anim Reprod Sci*, **2011**, 123 (3-4): 127-138.
123. **Walton JS, Halbert GW, Robinson NA, Leslie KE.** Effects of progesterone and human chorionic gonadotrophin administration five days postinsemination on plasma and milk concentrations of progesterone and pregnancy rates of normal and repeat breeder dairy cows. *Can J Vet Res*, **1990**, 54(3): 305.
124. **Wiltbank M, Lopez H, Sartori R, Sangsritavong S, Gümen A.** Changes in reproductive physiology of lactating dairy cows due to elevated steroid. *Theriogenology*, **2006**, 65, 17-29.
125. **Wiltbank MC, Souza AH, Carvalho PD, Bender RW, Nascimento AB.** Improving fertility to timed artificial insemination by manipulation of circulating progesterone concentrations in lactating dairy cattle. *Reprod Fertil Dev*, **2012**, 24, 238-243.
126. **Wolfenson D, Thatcher WW, Savio JD , Badinga L , Lucy MC.** The effect of a GnRH analogue on the dynamics of follicular development and synchronization of estrus in lactating cyclic dairy cows. *Theriogenology*, **1994**, 42(4): 633-644.
127. **Yeşilkaya ÖF, Erdem H.** Sütçü İneklerde Döl Veriminin Artırılmasına Yönelik Tohumlama Sırası/Sonrası GnRH Uygulamaları. *Atatürk Üniv Vet Bilim Derg*, **2021**, 16(1): 101-109.
128. **Zaied AA, Garverick HA, Bierschwal CJ, Elmore RG, Youngquist RS, Sharp AJ.** Effect of ovarian activity and endogenous reproductive hormones on GnRH induced ovarian cycles in postpartum dairy cows. *J Anim Sci*, **1980**, 50, 505-508.

ÖZGEÇMİŞ

2012 yılında Mustafa Kemal Üniversitesi Veteriner Fakültesini kazandı ve 2017 yılında mezun oldu, 2019 yılında Ankara'nın Çubuk ilçesinde serbest veteriner hekim olarak çalışmaya başladı. 2019 yılı bahar döneminde Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsünde açılan yüksek lisans giriş sınavında başarılı olarak yüksek öğrenimine başladı. Halen Çubuk ilçesinde serbest veteriner hekim olarak çalışmaya devam etmektedir.

